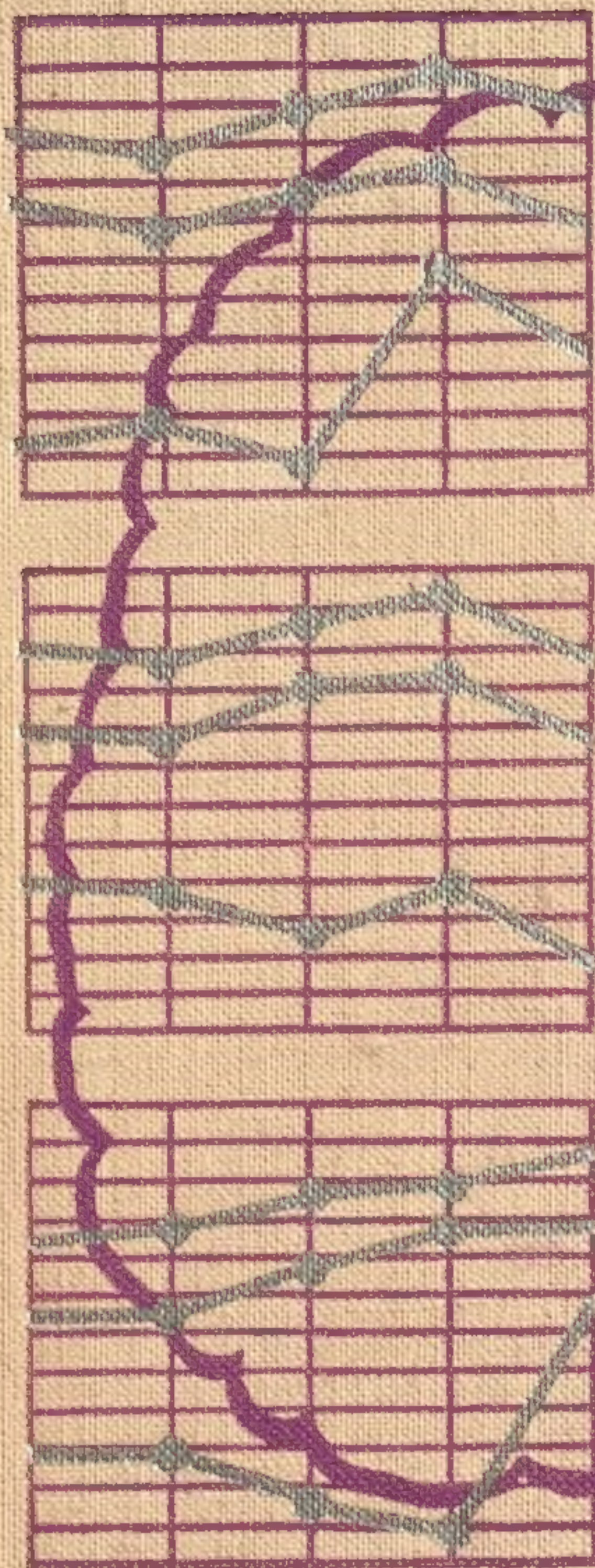
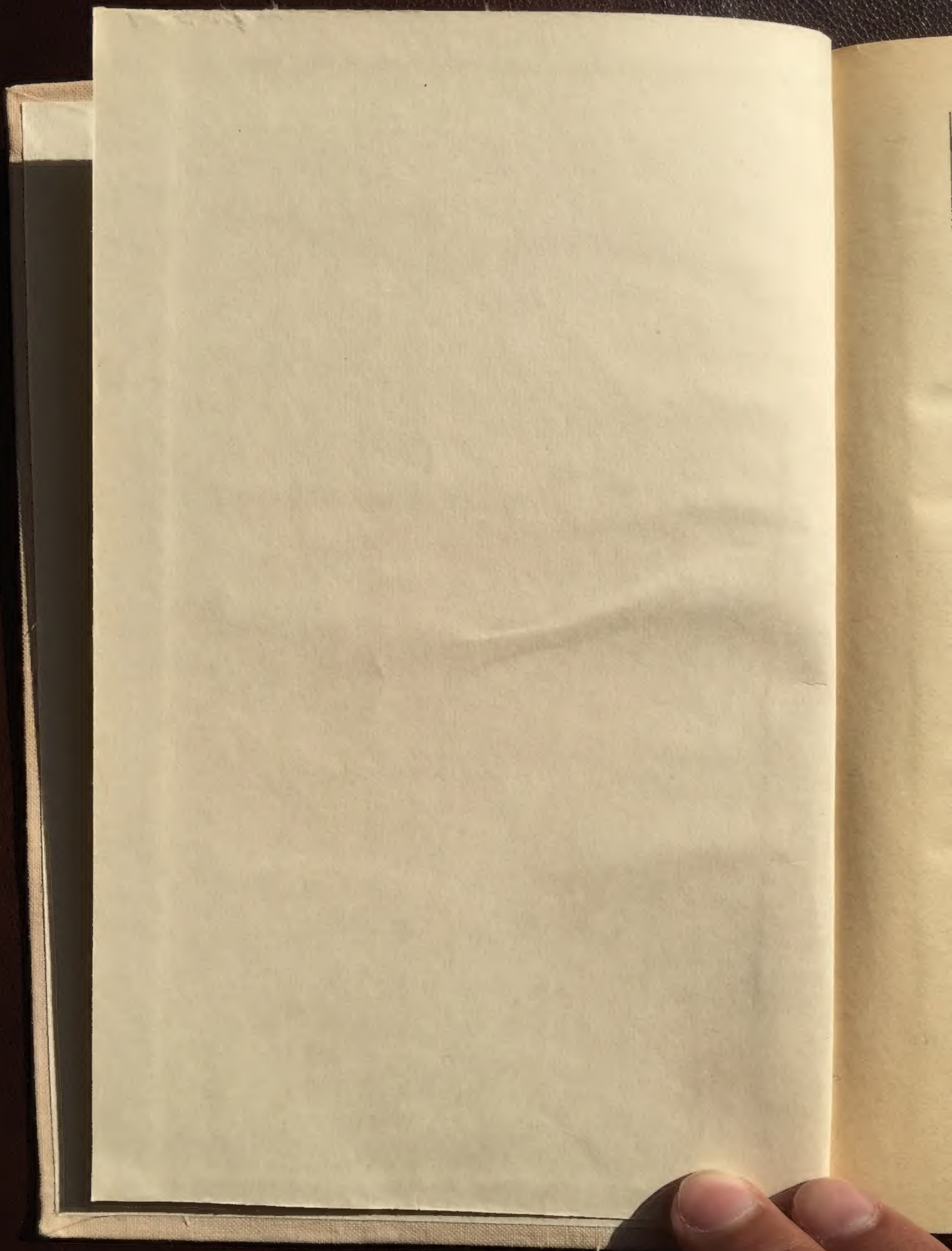


Е. Ф. ИВАНЕНКО



БИОХИМИЯ
МОЗГА
ПРИ
НАРКОЗЕ

МЕДИЦИНА • 1972



Е. Ф. ИВАНЕНКО

БИОХИМИЯ МОЗГА ПРИ НАРКОЗЕ



ИЗДАТЕЛЬСТВО «МЕДИЦИНА»
ЛЕНИНГРАДСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
1972

Е. Ф. Иваненко. Биохимия мозга при наркозе, 1972 г.

Монография является итогом многолетней работы автора и его сотрудников. В ней освещаются вопросы обмена углеводов и белков головного мозга в нормальном функциональном состоянии и при воздействии фармакологических средств. Материалы по белковому и углеводному обмену получены на основе данных артерио-венозной разницы, а также анализа самой ткани мозга с привлечением метода изотопной индикации.

В эксперименте была обнаружена взаимосвязь углеводного обмена мозга и печени и показана положительная роль гликогенных запасов печени и предварительного обогащения организма углеводами для протекания биохимических процессов при наркозе.

Обобщая собственные и литературные экспериментальные данные, автор делает попытку объяснить отдельные звенья сложного механизма биохимических процессов, лежащих в основе торможения нервной системы.

Результаты исследования обмена веществ мозга и печени при наркозе имеют не только теоретическое, но и практическое значение.

Монография представляет интерес для научных работников — биохимиков, фармакологов, физиологов, а также для врачей-анестезиологов, хирургов, невропатологов, психиатров.

Книга содержит 26 рисунков, 9 таблиц; библиография — 708 названий.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
часть первая	
К ВОПРОСУ О РОЛИ УГЛЕВОДОВ И БЕЛКОВ В НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ	
Глава 1. Роль углеводов в нервной деятельности	5
Глава 2. Роль белков в нервной деятельности	12
часть вторая	
ОБМЕН УГЛЕВОДОВ МОЗГА ПРИ НАРКОЗЕ	
Глава 1. Влияние наркоза на содержание компонентов углеводного обмена в артериальной крови	19
Влияние наркоза на уровень сахара в крови	19
Влияние наркоза на содержание в крови лактата и пирувата	24
Влияние наркоза на уровень гликогена в крови	25
Глава 2. Роль печени в углеводном обмене мозга при наркозе	29
Участие органов и тканей в создании определенного уровня компонентов углеводного обмена в крови при наркозе	29
Функциональная связь между печенью и мозгом	30
Влияние наркоза на углеводный обмен печени по данным артерио-венозной разницы	32
Влияние наркоза на обмен углеводов печени по данным анализа печеночной ткани	36
Влияние наркоза на активность ферментов, участвующих в углеводном обмене печени	42
Глава 3. Углеводный обмен мозга при наркозе по данным артерио-венозной разницы	45
Глава 4. Обмен углеводов ткани головного мозга при наркозе	50
Сахар мозга при наркозе	50
Лактат и пируват мозга при возбуждении и торможении	53
Содержание и интенсивность обмена общего гликогена и его фракций в мозгу при различных состояниях нервной системы	59
Состояние гликогена в животных тканях	59
Содержание гликогена в мозгу интактных животных	66
Гликоген мозга при возбуждении	68
Содержание и обмен гликогена мозга при торможении	71
Глава 5. Фосфоэнолпируват (ФЭП) и активность карбоангидразы (КА) мозга при наркозе	77
ФЭП тканей как промежуточный продукт глюконеогенеза	77
Участие лактата, пирувата и дикарбоновых кислот в глюконеогенезе	78
Участие аминокислот в глюконеогенезе	84
ФЭП мозга при наркозе	88
Карбоангидраза мозга при наркозе	92
Глава 6. Влияние наркоза на активность ферментов, участвующих в расщеплении и синтезе полисахаридов головного мозга	96
Краткая характеристика ферментов, участвующих в начальных этапах распада и синтеза углеводов	96
Влияние наркоза на активность ферментов, участвующих в распаде и синтезе гликогена мозга	103
Глава 7. Реакции энергообеспечения и температура мозга при наркозе	110
Дыхание мозга при наркозе	111
Влияние наркоза на активность некоторых ферментов ткани мозга	118

Влияние наркоза на окислительное фосфорилирование, а также на содержание и обмен АТФ нервной ткани	123
Температура мозга при наркозе	134
Часть третья	
АЗОТИСТЫЙ ОБМЕН И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БЕЛКОВ МОЗГА ПРИ ВОЗБУЖДЕНИИ И ТОРМОЖЕНИИ	
<i>Глава 1. Азотистый обмен мозга при различных состояниях нервной системы</i>	146
Азотистый состав крови при наркозе	146
Азотистый состав ткани мозга при возбуждении и торможении	149
Интенсивность обновления белков мозга при наркозе	157
Свободные аминокислоты мозга при наркозе	161
Обмен аммиака в мозгу при наркозе	168
<i>Глава 2. Краткая характеристика некоторых обратимо-денатурационных свойств белка</i>	175
<i>Глава 3. Физико-химические свойства коллоидов головного мозга при возбуждении и торможении</i>	180
Сорбционные свойства коллоидов головного мозга при торможении	180
Сульфгидрильные группы белков мозга при наркозе	183
Набухание коллоидов головного мозга при наркозе	186
Изоэлектрическая точка (ИЭТ) и растворимость в изоэлектрической зоне (ИЭЗ) белков мозга при наркозе	188
Вязкость коллоидов головного мозга при наркозе	191
Физико-химические сдвиги коллоидов мозга при возбуждении	195
Заключение	199
Условные сокращения	223
Литература	224

ЕВДОКИЯ ФОМИНИЧНА ИВАНЕНКО

**БИОХИМИЯ
МОЗГА
ПРИ НАРКОЗЕ**

*Редактор Б. Ф. Коровкин
Художественный редактор А. И. Приймак
Переплет художника О. П. Андреева
Технический редактор Т. И. Бугрова
Корректоры Т. Е. Макарова и Т. В. Сафронова*

Сдано в набор 7/1 1972 г. Подписано к печати 26/IV 1972 г. Формат бумаги 60×90¹/₁₆. Бум. л. 7,5. Печ. л. 15,0. Учетно-изд. л. 16,57. ЛН-71. Тираж 4000 экз. М-18090. Бумага типографская № 2. Заказ 77. Цена 1 р. 87 к.

Издательство «Медицина», Ленинградское отделение. Ленинград, Д-104, ул. Некрасова, д. 10

Ленинградская типография № 4 Главполиграфпрома Комитета по печати при Совете Министров СССР Социалистическая, 14.

ВВЕДЕНИЕ

Отечественная и мировая литература богата ценными сведениями по биохимии углеводов и белков нервной ткани. Имеются монографические работы, а также многочисленные оригинальные и обзорные статьи, сборники и т. п., в которых можно найти всестороннее освещение вопросов об обмене веществ мозга, а также о ферментных системах, участвующих в этих процессах. Многие авторы рассматривают эти реакции в нервной ткани в связи с различным функциональным состоянием нервной системы.

Возбуждение и торможение являются неотъемлемыми и основными процессами нервной системы, характеризующейся многообразными и сложными функциональными проявлениями. В классических работах корифеев отечественной физиологии дан глубокий анализ торможения, в частности, доказано, что сон наркотический, медикаментозный и, естественно, физиологический, а также зимняя спячка являются разновидностями охранительного торможения. Если физиология этих процессов в основном хорошо изучена, то биохимические показатели этих состояний представлены лишь в отдельных работах, причем трактовка некоторых положений весьма противоречива.

Вопросы биохимии мозга при наркозе давно привлекали внимание исследователей. Так, И. П. Павлов (1951) подчеркивал, что процессы возбуждения и торможения тесно связаны с химическими и физическими превращениями, происходящими в ЦНС.

Мы предприняли попытку проанализировать имеющиеся в литературе, а также собственные данные по обмену углеводов и белков мозга при наркозе. Согласно физиологическому учению, охранительное торможение (следовательно, и наркоз) является активным процессом, в котором торможение лишь превалирует над возбуждением и поэтому, наряду с противоположным характером этих двух состояний, имеются общие для них черты. Торможение — фазовый процесс, который ведет, с одной стороны, к снижению расхода веществ, необходимых для функции нервных клеток, а с другой — восстановлению энергетических средств, затраченных во время деятельности.

Анализируя фактический материал, мы пришли к выводу, что в условиях сна и наркоза в нервной ткани преобладают процессы ресинтеза углеводов над их распадом, причем в этих условиях в мозгу снижена утилизация углеводов и их обмен переключен на

восстановление запасов веществ, истраченных во время деятельности.

Биохимические изменения в мозгу при наркозе носят фазовый характер. В начальный период наркотического эффекта (в фазу возбуждения) расщепление углеводов сохраняется на высоком уровне, а в фазу глубокого наркоза и сна катаболизм тормозится и наступает усиление ресинтеза углеводов. В зависимости от углеводных запасов организма в преднаркотический период во время наркоза в реакции ресинтеза гликогена могут включаться либо неуглеводистые продукты (глюконеогенез), либо глюкоза.

Поскольку ресинтез углеводов мозга при наркозе обеспечивается доставкой к нему соответствующих метаболитов из печени, в книге рассматривается углеводный обмен печени.

Данные по обмену азотистых соединений, а также физико-химических сдвигов белков головного мозга при наркозе согласуются с основными выводами, сделанными на основании анализа результатов углеводного обмена мозга, и свидетельствуют о вовлечении белков в общую хемодинамику нервной ткани при наркозе.

В монографии рассматривается состав компонентов углеводного и белкового обмена в крови и в мозгу при наркозе по данным анализа притекающей и оттекающей крови, а также по результатам исследования нервной ткани, приведены данные опытов с применением изотопов и сведения об активности ферментных систем, участвующих в различных видах метаболизма.

Н. Е. Введенский, А. А. Ухтомский и их последователи считают, что ключом к познанию сущности процессов возбуждения и торможения должна быть теория о функциональной подвижности нервной ткани, где фактор лабильности является связующим звеном между гуморальными и нервными влияниями. Лабильность в понимании Н. Е. Введенского — это большая или меньшая скорость элементарных реакций, которыми сопровождается физиологическая деятельность данного аппарата.

Обсуждая с этих позиций некоторые стороны механизма действия наркоза, мы сочли возможным биосинтез и функцию медиаторов, ионное перераспределение и т. п. процессы, определяющие состояние нервной системы, связать с обменом углеводов и белков заторможенного мозга. Правильное понимание биохимической сущности процессов торможения имеет не только теоретическое, но и практическое значение, поскольку наркотические и снотворные средства широко применяются в клиниках, вместе с тем далеко не ясно, как они влияют на метаболизм мозга.

Автор понимает, что приведенный им материал далеко не исчерпывает всего богатства и многообразия сведений о процессах, протекающих в нервной ткани при наркозе. Он расценивает свой труд как попытку отобрать из собственных и литературных материалов факты, помогающие понять некоторые закономерности обмена углеводов и белков мозга при торможении, вызванном различными фармакологическими средствами.

Часть первая

К ВОПРОСУ О РОЛИ УГЛЕВОДОВ И БЕЛКОВ В НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Глава I

РОЛЬ УГЛЕВОДОВ В НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Обсуждая этот вопрос, следует вспомнить прежде всего об энергетической и субстратной роли углеводов в формировании биопотенциалов мозга, а следовательно, и в поддержании основных процессов нервной деятельности — возбуждения и торможения.

Из обстоятельных экспериментальных данных и ценных теоретических выводов В. А. Энгельгардта и М. Н. Любимовой следует, что химизм и функциональная деятельность клеток находятся в теснейшей взаимосвязи. В. А. Энгельгардту и М. Н. Любимовой удалось экспериментально показать на препаратах сократительного вещества мышцы, на искусственных моделях мышечного волокна, на миозиновых нитях и на других системах животных и растительных организмов взаимодействие между носителем потенциальной энергии — аденозинтрифосфатом (АТФ) и ферментом, катализирующим освобождение этой энергии — аденозинтрифосфатазой (АТФ-азой), являющееся химической основой физиологических механизмов (В. А. Энгельгардт и др., 1937; М. Н. Любимова и В. А. Энгельгардт, 1939; В. А. Энгельгардт, 1944, 1945, 1947; М. Н. Любимова и др., 1965; М. Н. Любимова, 1969).

В главе VIII этому вопросу уделено особое внимание, и указаны многие другие ученые, внесшие значительный вклад в решение этой очень важной проблемы. В настоящее время достоверно известно, что все функциональные проявления способны в конечном счете поддерживаться энергией АТФ (В. П. Скулачев, 1969). Действие АТФ распространяется и на нервную ткань, когда в ней имеет место превращение химического потенциала в электрический ток (Сент-Дьордьи, 1964). Для понимания природы основных процессов нервной системы особенно важны процессы ионного перераспределения и медиаторного эффекта, в которых участвуют АТФ и различные продукты углеводного обмена. Углеводам по праву отводится важное место в механизме образования нервного импульса, в частности в создании условий, необходимых для осуществления активного транспорта ионов, обеспечивающего неравномерное распределение катионов и анионов между нервной клеткой и экстрацеллюлярной жидкостью при возникновении биопотенциалов мозга.

Существуют различные теории, объясняющие поведение ионных потоков. Одной из них является мембранная теория, другой —

фазовая. Ни та, ни другая полностью не объясняют механизма перераспределения ионов при возникновении нервных импульсов, что в какой-то мере оправдывает наше намерение, не обсуждая сущности этих теорий, затронуть лишь те стороны, которые связаны с обменом углеводов и белков.

Мембранная теория объясняет возникновение биоэлектрического потенциала неравенством ионных концентраций по обе стороны мембраны. Эта теория предусматривает существование в мембране специального механизма, вытесняющего натрий из клетки против действия диффузионных и электрических сил. В связи с этим возникает проблема активного транспорта ионов, требующего биохимических реакций, которые обеспечивают энергию для механизмов ионного перераспределения. В нервном волокне содержится во много раз больше калия, чем натрия, а вне клетки эти соотношения носят противоположный характер. Согласно этой теории сила электротока пропорциональна количеству натрия, поступающего в нервное волокно. Во время возбуждения проницаемость мембран для этого иона возрастает, отсюда в клетке его оказывается во много раз больше, чем в покое (Ходжкин, 1965, и др.). При этом подчеркивается, что процессы восстановления и удержания нормальных соотношений ионов нуждаются в энергии в форме АТФ, аргининфосфата и т. п. (Caldwell a. oth., 1960). Эту же роль способны выполнить ГТФ, АДФ, ФЭП и т. п. вещества, участвующие в образовании АТФ, а из этого следует, что активный транспорт ионов тесно связан с углеводным метаболизмом.

Вопрос об активном транспорте ионов требует особого внимания, и он здесь нами не только не решается, но и мало затрагивается. Подчеркивается лишь тот факт, что ионный транспорт тесно связан с биохимическими процессами внутри клетки и в окружающей их среде, с переносом электронов, с АТФ и т. п.

Экспериментально показано, что причастная к этому процессу система переноса электронов функционально связана с АТФ-азной системой; в этих процессах АТФ находится в тесной связи с активностью ацетилхолинэстеразы (З. П. Кометиани, 1968), выступая в роли конкурентного ингибитора этого фермента.

В нервной ткани обнаружена специфическая АТФ-аза, участвующая в транспорте ионов и потому называемая «транспортной». Яды, тормозящие окислительное фосфорилирование, инактивируют этот фермент, а следовательно, препятствуют транспорту ионов. Тот факт, что наблюдается параллелизм в локализации транспортной АТФ-азы и ацетилхолина (АХ), позволяет предполагать их взаимосвязь. В связи с этим заслуживает особого внимания обмен АХ синаптических мембран, участвующих в процессах проведения нервных импульсов. Р. И. Глебов (1968) экспериментально подтвердил наличие в синапсах тесной взаиморегуляции между АХ и ионным обменом, при которой обмен АХ создает ионную асимметрию, обеспечивающую ионный ток для мембран-

ного потенциала, в том числе и для локального потенциала в синапсах между нервными клетками.

Существуют различные объяснения механизма такой функции АХ. Согласно одному из них в период распада комплекса АХ с фосфоинозотидами и ганглиозидами происходит ионизация, необходимая для создания разности потенциала. Считается, что при этом освобождаются активные группы в ганглиозидах, способные к переносу натрия и калия (Нахманзон, 1967). Через АТФ и АХ ионный транспорт — основа нервных импульсов, тесно связан с углеводным обменом.

В гуморальной передаче нервных импульсов углеводам также принадлежит особая роль, в связи с чем на этих вопросах мы остановимся несколько подробнее.

Уже давно в лаборатории К. М. Быкова (1945) были получены факты, указывающие на связь функций коры головного мозга с обменом веществ, с деятельностью внутренних органов, а также подчеркивалось значение гуморального фактора и химических реакций в этих процессах. К сожалению, некоторые авторы в свое время наделили медиаторы (АХ) большой самостоятельностью, против чего были выдвинуты принципиальные возражения со стороны школы Н. Е. Введенского — А. А. Ухтомского.

А. А. Ухтомский и его ученики настаивали на том, что гуморальная теория лишь констатирует, но не объясняет механизма тормозящего действия химического агента и что для познания сущности этих явлений важно учитывать функциональную и метаболическую подвижность ткани.

Рассматривая ионные потоки во время потенциала действия, Е. К. Жуков (1969) подчеркивает, что раздражитель играет роль лишь пускового фактора, позволяющего развиваться генеративному процессу, протекание которого зависит от свойств самой возбудимой системы, а не от силы раздражителя. Представители школы парабיוза считают, что решение сложного вопроса о соотношении электрического и гуморального компонентов должно пойти по пути выявления сдвигов лабильности. Еще И. П. Павлов (1951) указывал на то, что процессы возбуждения и торможения характеризуются химическими и физическими превращениями и поэтому их природа будет решена химиками и физиками.

Работы по вопросу о биологической роли тех или иных передатчиков нервного возбуждения имеют большую познавательную ценность. Медиаторы важны для функций нервной системы, но они не играют «самостоятельной» роли, приписываемой им Ленгли и другими хотя бы уже потому, что их биосинтез и биологическое действие тесно связаны с другими видами метаболизма, в частности с обменом углеводов и белков.

На переживающих срезах мозга показано, что образование АХ активно протекает в аэробных условиях (Nachmansohn a. Machado, 1943; В. А. Энгельгардт, 1945). В биосинтезе АХ принимает участие коэнзим А, в состав которого входит адениловая кислота,

а следовательно, рибоза (углевод). Важнейшим компонентом является ацетильный остаток, а в его продуцировании участвуют ацетат, пируват, цитрат, сукцинат, а также другие продукты углеводного обмена. Такой важный продукт углеводного обмена, АТФ, участвует в образовании ацетил-КоА и фосфорилхолина, образующихся в АХ. В условиях угнетения фтористым натрием процессов превращения фосфоглицериновой кислоты в пировиноградную, а также при авитаминозе В₁, когда тормозится дальнейшее преобразование пирувата в ацетил-КоА, снижаются биоэлектрические явления, в частности передача возбуждения с блуждающего нерва на сердечную мышцу (Х. С. Коштойанц, 1963).

Эти факты доказывают участие углеводов в образовании АХ при возникновении биоэлектрических потенциалов.

Обстоятельный обзор по вопросу биосинтеза этого медиатора представлен С. Е. Севериным и Лю Шу-сэнь (1963).

Таким образом, не вызывает сомнений связь обмена АХ с углеводным обменом. При биосинтезе ацетилхолина расходуется 1 моль АТФ на 1 моль синтезированного АХ (Мак-Ильвейн, 1962), причем, образуется ~ 3 мкмоль/час АХ на 1 г препарата головного мозга. Эффективность процесса образования богатых энергией фосфатных связей равна 2—3 моля фосфата на атом кислорода. При скорости потребления кислорода 60—120 мкмоль/час может образоваться 240—900 мкмоль фосфата в час на 1 г ткани. Эти расчеты убеждают некоторых авторов в том, что АХ может явиться пусковым механизмом в ЦНС, действующим при передаче нервных импульсов в местах контакта клеток или на их поверхности.

Мак-Ильвейн (1962) подчеркивает зависимость нервных импульсов от скорости освобождения АХ из ткани и от последующего распада этого медиатора. Скорость распада АХ равна 200—500 мкмоль/ч/г ткани. При оптимальном гидролитическом распаде АХ может осуществляться импульсация с частотой 1000 имп/сек, что делает правомерным заключение об участии АХ в передаче нервных импульсов. Важно и то, что холинэстераза, участвующая в распаде АХ, сконцентрирована в месте его нахождения. На основании данных о концентрации ацетилхолина и активности холинэстеразы при учете скорости ферментативных реакций многие авторы признают, что ацетилхолин является необходимейшим звеном в возникновении электрических изменений во время нервной деятельности (Nachmansohn and others, 1943; М. Я. Михельсон, 1945; Х. С. Коштойанц, 1963; Нахманзон, 1967, и др.). Но учитывая то, что химические процессы, как известно, протекают медленнее, чем физиологические, некоторые исследователи сомневаются в посредственной роли АХ (Ходжкин, 1965).

Вместе с тем, существуют убедительные доказательства в пользу первого предположения. Помимо уже отмеченных, к ним относятся следующие: снижение функциональных возможностей нервной системы при отравлении фтористым натрием и авитаминозе В₁, тормозящих образование из углеводов субстрата для биосинтеза АХ;

блокирование проведения через нервно-мышечный синапс с помощью холинолитиков (кураре и др.), которые, соединяясь с холинорецепторами, лишают АХ такой возможности; снятие медиаторного эффекта АХ антихолинэстеразными веществами (эзерин, прозерин и др.), угнетающими холинэстеразу и тем самым лишаящими возможности использования АХ для медиаторного действия; возникновение импульсов при введении соответствующего количества АХ в синаптическую щель. Эти и ряд других примеров делают убедительным заключение о медиаторной роли АХ. Ценным дополнением к ним является тот факт, что ацетилхолинэстераза мозга очень активна и скорость ее обращения соответствует активному периоду прохождения импульса (Нахманзон, 1967). Медиаторная роль АХ выявлена для периферических синапсов и для синапсов центральной нервной системы (М. Я. Михельсон, 1959). Автор считает, что антагонистическое влияние на нервную систему холинопозитивных и холинонегативных веществ свидетельствует о наличии холинергических синапсов в коре головного мозга и в ретикулярной формации.

На примерах участия ацетилхолина (АХ) в синаптической передаче нервного возбуждения и тех изменений, которые наступают в синапсе в процессе торможения, отчетливо выявляется значение углеводов для нервной деятельности.

Каждая нервная клетка состоит из ядра, протоплазмы и многочисленных тонких ответвлений, называемых дендритами. Каждая клетка имеет один аксон, передающий нервные импульсы. На конце аксона имеются тонкие веточки, оканчивающиеся на дендритах или телах других нервных клеток. Точки контакта окончаний аксона с другой нервной клеткой называются синапсами, которые, по мнению Экклса (1966), ответственны за протекание нервных процессов. Автор справедливо фиксирует внимание на том, что передача импульса через синапсы имеет, с одной стороны, биоэлектрическую природу — неравномерное распределение ионов по обе стороны мембраны, с другой — химическую — выделение особых веществ — химических передатчиков, участвующих в регенерации импульса по другую сторону синапса. Тело нейрона и дендриты покрыты синаптическими бляшками, роль которых заключается в быстром выделении медиаторов в синаптическую щель, образующуюся между пресинаптической и субсинаптической мембранами. АХ, оказавшись в щели, способен вызвать соответствующий эффект в субсинаптической мембране. До выброса эти передатчики находятся в синаптических пузырьках, расположенных внутри синаптических бляшек. Под влиянием нервного импульса происходит выброс АХ в синаптическую щель. Экклс, воспользовавшись очень тонкой, разработанной им с сотрудниками методикой регистрации импульса внутри отдельных клеток, пришел к заключению о существовании возбуждающих и тормозных синапсов, принадлежащих разным нервным клеткам, и об их различиях во время этих двух состояний.

Оба типа синапсов способны изменять ионную проницаемость синаптической мембраны, но при синаптическом возбуждении мембрана свободно пропускает ионы натрия, а при торможении — лишается этой способности (Экклс, 1966).

При объяснении избирательной проницаемости мембраны для ионов Na автор допускает существование двух каналов различного диаметра — более крупных и мелких, а в пузырьках синапсов — наличие возбуждающих и тормозных передатчиков.

Первые из них, по мнению автора, каким-то неизвестным образом избирательно «открывают» более крупные каналы и «впускают» ионы натрия, вытесняя наружу калий, а тормозные передатчики «открывают» более мелкие каналы, через которые могут проходить ионы калия и хлора, но не натрия.

Сам автор видит ряд фактов, которые противоречат этой слишком упрощенной схеме торможения нервного импульса. К числу таких фактов относится, например, тот, что в мышцах ракообразных и в надглоточном ганглии улитки торможение осуществляется за счет движения ионов хлора, а блуждающий нерв подавляет сокращение сердечной мышцы лишь за счет движения ионов калия (Экклс, 1966). Автор полагает, что в возбуждающем синапсе выделяется химический передатчик, деполяризующий клеточную мембрану по другую сторону синаптической щели, и такая ситуация создает возможность вхождения ионного тока в клетку. В тормозном синапсе ток имеет противоположное направление.

Сам Экклс указывает, что в его схеме поведение медиаторов является малорасшифрованным звеном, так как почти ничего не известно о механизме, с помощью которого пресинаптический нервный импульс выбрасывает передатчик в синаптическую щель и какие процессы возникают там при торможении. Не ясен также процесс перемещения синаптических пузырьков к щели и замены отработанных синаптических пузырьков. Автор не обсуждает вопроса о биохимии этих процессов, однако допускает, что сами пузырьки содержат ферментные системы, необходимые для «перезарядки».

В тормозном синапсе Экклс наблюдал пузырьки, расположенные вдоль синаптической щели, и в этих местах темную окраску щели. Однако Экклс подчеркивает, что причина потемнения этих границ щели не разгадана.

Можно предположить, что причиной потемнения границ щели при торможении является откладывающийся там гликоген, который, очевидно, участвует в сложной регуляции проведения нервных импульсов.

Ниже мы сделаем попытку объяснить роль АХ в синапсах при возбуждении и торможении изменившимся метаболизмом углеводов и белков нервной ткани при этих состояниях нервной деятельности.

Е. К. Жуков (1969) не сомневается в том, что в основе проведения возбуждения через мионевральный синапс лежит стимуля-

ция образования квантов АХ в нервном окончании путем деполяризации его мембраны, производимой нервным импульсом, но механизм этой стимуляции справедливо считает невыясненным. Он подчеркивает, что проведение импульса сопровождается тратой незначительной части АХ, содержащегося в нервном окончании; запасов медиатора хватает для проведения 10 000 импульсов, и расходуемая часть АХ должна восполняться ресинтезом в самом нервном окончании, где содержатся все необходимые для этого субстраты и ферменты. Он сожалел о том, что отсутствует биохимическая характеристика тех изменений, которые наступают в синапсе при торможении. В частности, мало известна причина недостаточного уровня биосинтеза АХ и пониженного поступления его в синаптическую щель.

За последнее время подчеркивается немедиаторная роль АХ, хотя признается его участие в передаче импульсов с клетки на клетку (Д. Нахманзон, 1967). В этом случае имеется в виду влияние АХ на внутриклеточные процессы, которые косвенно также могут влиять на функции нервной системы.

Ацетилхолин оказывает разностороннее влияние на биохимические процессы тканей: содействует освобождению калия из комплексов с белком (П. А. Кометиани, 1950), действует на дыхание тканей (Н. Н. Демин, 1952, 1966; Torda, 1953; М. Е. Райскина, 1962), на обмен углеводов и макроэргов (П. М. Зубенко и сотр., 1950; М. Е. Райскина, 1962), а также обмен белков (Д. Нахманзон, 1967; Н. Н. Демин, 1967) и на обмен фосфолипидов (Hokin, 1960).

Исследуя влияние АХ на тканевые срезы и на митохондрии, выделенные из нервной ткани, Н. Н. Демин (1966) показал, что АХ оказывает стимулирующий эффект на окислительные процессы, не связанные с фосфорилированием. Та же закономерность прослежена Л. И. Вдовиченко (1968), которая, изучая активность сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы, также установила положительное влияние АХ на потребление кислорода митохондриями мозга, и не отметила этого эффекта в случае окислительного фосфорилирования. Приведенные факты выявляют разнообразное взаимодействие между обменом углеводов и ацетилхолином.

Таким образом, АХ, помимо участия в качестве важного гуморального агента в процессе возбуждения холинергических нервных структур, а также «трофического» влияния на иннервируемые клетки после его появления в синаптическом пространстве, осуществляет также метаболическую немедиаторную функцию. Но и в этом случае АХ также может оказать влияние на проницаемость мембран, на активность ферментов, на ионное перераспределение и т. п. (Н. Н. Демин, 1952, 1966, 1967, и др.).

Представляет интерес то обстоятельство, что все перечисленные функции АХ может выполнять будучи связанным с различными компонентами клеток (Н. Н. Демин, 1967). После появления в сво-

бодном состоянии АХ подвергается воздействию холин- и оказывает влияние на передачу нервных импульсов.

Перечисленные функции АХ, а также ионный транспорт, связаны с обменом углеводов, что подчеркивает их важность для функционирования нервной системы.

Глава 2

РОЛЬ БЕЛКОВ В НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

При рассмотрении этого вопроса уместно вспомнить некоторые черты фазовой теории возникновения биопотенциалов. Согласно этой теории, впервые сформулированной Д. Н. Насоновым и В. Я. Александровым (1940, 1943), дисперсионная среда протоплазмы является фазой по отношению к окружающему раствору электролитов.

Если мембранная теория подчеркивает существование разных растворов электролитов, разделенных полупроницаемой мембраной, то в основе фазовой теории лежит свойство цитоплазмы и омывающей жидкости по-разному сорбировать ионы. По этой теории цитоплазма является иной физико-химической фазой, чем внешний раствор, и биоэлектрические явления возникают в связи с разным распределением электролитов между двумя соприкасающимися фазами (А. С. Трошин, 1956, Д. Н. Насонов, 1959, и др.).

В фазовой теории подчеркивается тот факт, что более значительная часть электролитов химически связана с протоплазмой, а меньшая содержится там в виде растворов, находящихся в равновесии с растворами электролитов окружающей среды. При изменении функционального состояния нервной клетки дисперсионная среда протоплазмы теряет фазовые свойства, поэтому связанные с протоплазмой электролиты освобождаются, переходя в водный раствор. Мы не обсуждаем различные точки зрения по ряду положений, выдвигаемых мембранной и фазовой теориями (Е. А. Либман и Л. М. Чайлахян, 1964, и др.), и склонны согласиться с мнением Г. А. Курелла (1964), согласно которому многие противоречия между этими теориями кажущиеся и пока ни одна из них не объясняет механизма избирательности протоплазмы к ряду жизненно необходимых веществ, в частности к ионам.

К. И. Погодаев (1963) и Б. Н. Вепринцев (1964) считают важной задачей изучение потенциала покоя и выявление физико-химических структур, ответственных за неравномерное распределение ионов между живой клеткой и окружающей средой, а также изучение тех изменений, которые возникают в структуре белков при возбуждении клетки, что весьма существенно для выяснения механизма работы ЦНС. По мнению Б. Н. Вепринцева, кинетика ионных потоков во времени под влиянием таких факторов, как фарма-

кологические агенты, определяется не простым процессом выравнивания ионных градиентов, а имеет химическую природу. Вместе с тем, связь электрической активности с химической структурой белков до сих пор не выяснена, что объясняется недостаточным изучением физической химии белков, состава и структуры клеточной мембраны и т. п. Ионный насос не исключается ни мембранной, ни фазовой теориями. Согласно фазовой теории энергия, освобождающаяся в момент возникновения импульса, идет на выделение из клетки калия и связывание в клетке натрия, а из мембранной теории следует, что на генерацию импульса энергия черпается за счет ионного градиента между клеткой и окружающей средой, зависящего от сложного метаболизма нервных клеток. При этом в обеих теориях остается нерешенным вопрос о том, в какие биохимические соединения могут включиться в клетке калий и натрия, участвующие в процессе возбуждения и торможения. Из фазовой теории вытекает, что за выход натрия из клетки ответственна вся протоплазма (объемный ионный насос, расположенный в фазе). Очевидно, главным компонентом протоплазмы в этом случае является белок, способный изменять физико-химические свойства в зависимости от тех или иных воздействий. С белками связаны другие биологически активные вещества, участвующие в формировании нервного импульса, ПД (потенциала действия) и ПП (потенциала покоя). В акте проведения импульсов важным этапом является образование и разрыв связи АХ с белками.

После того, как выявили выделение ацетилхолина мозговой тканью во время возбуждения, стал вопрос о формах пребывания этого вещества в нервной ткани. Было показано, что ацетилхолин в мозгу частично находится в виде комплекса, неуязвимого для действия холинэстеразы. При этом обнаружено, что имеются две формы ацетилхолина — водорастворимого «рыхло связанного» и нерастворимого в воде — «прочно связанного» (М. Я. Михельсон, 1945). По-видимому, при воздействии фармакологических средств, вызывающих то или иное состояние нервной системы, изменяется конформационное физико-химическое состояние белков. Эти изменения свойств белков могут повлиять на сродство белка к АХ и на активность ферментов, ответственных за метаболизм, обеспечивающий усиленный или сниженный биосинтез медиатора. В этом случае физико-химические сдвиги белков влияют на медиацию, поскольку это влияние двустороннее, образовавшийся АХ в порядке немедиаторного эффекта может в свою очередь воздействовать на белки.

АХ может вступить в связь с различными белками и по-разному с ними комплексоваться (Барлоу, 1959), но особую роль играет соединение АХ с холинорецепторами и с ацетилхолинэстеразой. Эти белки обладают двумя активными участками. Один из них анионный (отрицательно заряженный), образованный карбоксильными группами аспартата и глутамата, сульфгидрильными группами цистеина и т. п., а второй участок эстерофильный, имею-

щий положительный и отрицательный заряды. К анионной белке (липопротеида) присоединяется катионная «головка» белка, содержащая положительно заряженный атом азота, а с эфирным участком связывается эфирная группировка ацетилхолина (Д. Нахманзон, 1967; Е. К. Жуков, 1969). В случае тесного комплексирования с ацетилхолином изменяются физико-химические свойства белка, нарушается его нативная конформация (В. А. Яковлев, 1965) и способность связывать краситель (Н. Н. Демин, 1962). В данном случае проявляется немедиаторная функция АХ, воздействующего не только на углеводный, но и на белковый метаболизм. В этом следует усмотреть объединение в единую функциональную динамическую систему различных видов обмена веществ нервных элементов и эффекторных клеток (Х. С. Коштойац, 1963). Холинорецепторы и холинэстераза на постсинаптической мембране со стороны синаптической щели могут вступить в функциональную связь с выделившимся сюда АХ. При этом может произойти взаимодействие следующего характера. Ацетилхолин, попавший в синаптическую щель, может взаимодействовать с холинорецептором, а свободные от белка молекулы АХ под влиянием холинэстеразы могут расщепиться и таким образом оказать медиаторный эффект. Не менее важным обстоятельством является то, что при контакте ацетилхолина с холинорецептором АХ охраняется белком от распада и в то же время содействует конформационным изменениям белка-рецептора, сопровождающимся смещением заряда и цепью превращений в мембранах, изменяющих проницаемость последних. Отсюда понятно, почему блокирование АХ-эстеразы и холинорецептора тормозит электрическую активность.

Местные анестетики, согласно этой теории, считаются антиметаболитами АХ, блокирующими электрическую активность возбудимых мембран. Очевидно, это влияние не непосредственное, а опосредовано клеточным метаболизмом, способным изменить уровень биосинтеза и степень комплексирования медиатора. Действие АХ зависит от его количества, от состояния холинорецепторов (ХР) и от взаимного расположения АХ и ХР на холинорецептивной поверхности (Nachmansohn, 1959; Т. М. Турпаев, 1969).

По М. Я. Михельсону (1967), в процессе развития происходит упорядочение рецепторов на холинорецептивной поверхности клетки, переход от мономерного строения холинорецептивного белка к олигомерному (ди-тетрамерному) строению, что обеспечивает более эффективное взаимодействие с АХ, а следовательно, более быструю передачу импульса.

Механизм функциональной взаимосвязи АХ с холинорецептором сложен и мало раскрыт. Т. М. Турпаев (1967) подчеркивает одну из особенностей, заключающуюся в том, что процесс передачи нервных импульсов в возбужденных и заторможенных синапсах может регулироваться биохимическим механизмом обратной связи. В качестве примера он приводит усиление чувствительности мышечных холинорецепторов к АХ под влиянием АТФ и торможение

синаптической передачи по принципу обратной связи, когда накапливаются такие продукты, как АДФ, АМФ, неорганический фосфат и т. п. Хорошо известно, что соотношение перечисленных фосфорорганических соединений находится в тесной связи с уровнем и направлением углеводного обмена. Отсюда вытекает, что состояние белка-рецептора зависит от разностороннего хемодинамического комплекса нервных клеток, в котором углеводный и белковый обмены взаимообусловлены и настолько сложно переплетены, что подчас бывает трудно экспериментально их отдифференцировать.

Биохимическую природу конкурентного взаимодействия макроэргов и АХ с холинэргическим рецептором Т. М. Турпаев (1967) видит в аллостерическом влиянии этих веществ на белки-рецепторы, подобно аллостерическому воздействию АТФ на различные ферменты по К. А. Кафиани (1963).

Несомненно, важным обстоятельством, определяющим проведение импульса при взаимодействии медиаторов с белками-рецепторами, является физико-химическое состояние последних. Через рецепторы в клетку приходит специфическая информация со стороны нервной системы, вместе с тем почти неизвестна природа этих структурных компонентов. Существуют различные медиаторы и с ними ассоциируются различные рецепторы. Так, холинорецепторы представляются водорастворимыми белками, содержащими карбоксильные и сульфгидрильные группы, контактирующие с АХ. Взаимодействие рецепторов с адреналином (АД) происходит при участии альдегидных групп (Б. Н. Манухин, 1969) и т. п.

На основании этих и им подобных фактов возникло представление о существовании специальных рецепторов для различных медиаторов и разных нервных влияний (возбуждающих и тормозящих). Т. М. Турпаев и Б. Н. Манухин (1968) с помощью кинетического метода исследований проследили влияние АХ и адреналина (АД) на рецепторы. Они составили антагонистическую систему, в которой АХ действовал на адренорецепторы, а АД — на холинорецепторы и убедились в исчезновении сродства рецепторов антагонистической системы к медиаторам. Дальнейшие исследования показали, что холино- и адренорецепторы одинаково отвечают на воздействие повышенной температуры, мочевины и других факторов, влияющих на белковую молекулу. На основании полученных результатов авторы предположили, что существует единый рецепторный белок с двумя активными центрами, каждый из которых специфически чувствителен по отношению к своему медиатору.

Можно предположить, что определенному состоянию нервной системы соответствуют такие физико-химические свойства белка-рецептора, при которых освобождается активный центр, способный взаимодействовать лишь с определенным медиатором. По всей видимости, нервные процессы определяются возникающей в нервной ткани энзимо-химической ситуацией, обеспечивающей появле-

ние именно данного медиатора, а также тем состоянием рецептора, при котором последний приобретает или теряет способность к активации и деплексированию.

Нет сомнений в том, что обратимое связывание медиатора с белком-рецептором играет огромную роль в передаче нервного импульса, но вряд ли существуют специализированные рецепторные субстанции, описанные в прошлом столетии Ленггли. Скорее всего, в этой роли могут выступать общие для разных медиаторов белки (или липопротеиды), реализующие свои рецепторные функции путем включения в биохимическую динамику клеточных процессов. Этот феномен в сочетании со стимуляцией или угнетением биосинтеза медиатора составляют основу биохимической характеристики нервных процессов. Следовательно, метаболизм белков играет огромную, подчас решающую, роль в функции мозга.

Кроме перечисленных, для нервной деятельности важны и другие свойства белков.

За последнее время много внимания уделяется роли амидных групп белков в функции нервной системы. З. С. Гершеневич и А. А. Кричевская (1968), подводя итог некоторым исследованиям, направленным на выяснение биологической роли мочевины и амидов в мозгу, подчеркнули, что способ связи по типу амидов имеет общебиологическое значение, так как лежит в основе структуры функционально важных белков и пептидов, мочевины, амидов дикарбоновых аминокислот, играющих, как известно, большую роль в нервных процессах. Авторы отмечают то важное обстоятельство, что эти соединения обладают полярными свойствами и вместе с тем являются нейтральными, ибо в них неподеленная пара электронов атома азота притягивается карбонильной группой и становится мало атакуемой протонами. Кроме того, те амиды, атом азота которых соединен с водородом, могут включаться в образование водородных связей и тем самым участвовать в структурной перестройке биологически важных соединений.

В молекуле амида распределение электронных плоскостей такое, что им свойственны сильные межмолекулярные взаимодействия. Важным является и то обстоятельство, что амидам присуща высокая энергия амидной связи, равная 5800 к/моль.

Подробнее эти вопросы будут рассмотрены в разделе, посвященном азотистому обмену мозга при наркозе. Здесь лишь ставится вопрос о большой роли амидирования и деамидирования белков мозга для функций нервной системы.

В настоящее время выявляется еще один аспект функционального значения белков мозга. П. А. Коветиани и сотр. (1968) признают, что в явлениях восприятия, хранения и воспроизведения информации, а следовательно, и памяти важную роль играет синтез специфических белков. Об этом свидетельствуют такие факты, как связь процесса возбуждения с образованием РНК и синтезом белка и отрицательное влияние ингибирования этих процессов на обучение животных. Авторами экспериментально доказано, что

при действии веществ, расстраивающих память, нарушается синтез главным образом белков с низким молекулярным весом и с высоким положительным зарядом. Авторы полагают, что эти белки принадлежат к группе цитоплазматических основных белков и играют роль в регуляции функции нервной клетки.

Было также отмечено, что при судорогах, вызванных камфарой, и при утомлении увеличивается содержание фракции белков, содержащих амидный азот. Эта фракция белков, растворимых в подкисленных органических растворителях, метаболически очень активна и при создании условий для активного дезаминирования энергично связывает аминокислоты, используя коэнзимное действие адениловой системы. Эти белки очень чувствительны к ингибиторам памяти (П. А. Кометиани и сотр., 1968).

Даже очень краткий перечень фактов свидетельствует о том, что в основе нервных процессов лежит сложный комплекс метаболических процессов, существенными звеньями которого являются АХ, холинорецепторы и т. п. При торможении (наркозе), очевидно, затрагиваются многие виды обмена, в том числе углеводного и белкового. В динамику измененного клеточного обмена углеводов и белков вовлекаются ионный поток, медиаторное действие и т. п. процессы, совокупностью своих эффектов изменяющие состояние нервной системы в сторону торможения.

Мы затронули, и то вскользь, лишь медиаторную и ионную теории формирования биопотенциалов с тем, чтобы указать на их связь с углеводным и белковым обменом веществ. Главный вопрос, стоящий в поле нашего зрения, касается метаболизма этих веществ в процессе торможения, вызванном различными фармакологическими средствами. Механизм действия последних не раскрыт. Сент-Дьордь (1964), рассматривая квантово-химическую природу действия фармакологических средств, в том числе и седативного характера, указывает на такие возможные механизмы, как конкурентное подавление (блокирование) важных атомных группировок и воздействие лекарственных веществ на процесс переноса заряда. Возможно, что лекарственные и наркотические средства являются донорами электронов и могут конкурировать с естественным метаболитом за акцепторы. Биологически активные вещества обычно обладают либо донорными, либо акцепторными свойствами. Оказавшись в составе акцепторно-донорной пары, фармакологическое средство может нарушить идущий в организме процесс и тем самым оказать соответствующий эффект. Такие взаимоотношения прослежены, в частности, в отношении комплекса рибофлавина с серотонином (Fujimori, 1960; Сент-Дьордь, 1964), когда переносится возбужденный электрон от неподеленной пары электронов атома азота флавиномононуклеотида (ФМН).

В данном случае индольная группировка серотонина стимулирует реакцию переноса заряда. Полагают, что индольная группировка в молекулах белка способна выполнять эту важную роль (Johnson a. oth., 1959). В литературе приводится ряд фактов, на

основании которых делается предположение, что серотонин, стероиды и т. п., а также различные фармакологические средства могут вмешиваться в реакции, связанные с переносом электронов, и тем самым влиять на метаболизм, а через него и на функциональное состояние органов и тканей. Индолы, например, являются хорошими донорами электронов, и поэтому биологически активные вещества, содержащие этот гетероцикл (серотонин, лизергиновая кислота и др.), обладают значительным биологическим эффектом.

Автор книги не задается целью обсуждать перспективную, по почти не решенную проблему о субмолекулярном уровне действия наркотических средств и поставил перед собою более скромную задачу — рассмотреть углеводный и белковый обмен мозга при наркозе на субстратном уровне, фиксируя внимание на активности некоторых ферментных систем, участвующих в этих видах метаболизма.

Часть вторая

ОБМЕН УГЛЕВОДОВ МОЗГА ПРИ НАРКОЗЕ

Глава 1

ВЛИЯНИЕ НАРКОЗА НА СОДЕРЖАНИЕ КОМПОНЕНТОВ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В АРТЕРИАЛЬНОЙ КРОВИ

ВЛИЯНИЕ НАРКОЗА НА УРОВЕНЬ САХАРА В КРОВИ

Наибольшее количество работ, посвященных влиянию наркоза на углеводный обмен, основано на изучении уровня сахара в периферической крови.

В норме кровь всегда содержит сахар, причем уровень его находится в динамическом равновесии. У теплокровных животных количество сахара крови колеблется от 60 до 90 мг%. У человека — от 80 до 120 мг%. В среднем у людей в возрасте от 16 до 40 лет содержание сахара равно 95 мг%, от 40 до 70 лет — 105 мг%, а свыше 70 лет в крови определяется 112 мг% сахара. Известно, что это постоянство создается в результате противоположных процессов превращения углеводов (ассимиляторных и диссимиляторных) как в самой крови, так и в различных органах и тканях. В эту борьбу противоположно направленных процессов включается ряд регулирующих факторов, среди которых, наряду с авторегуляцией, большое значение имеет ЦНС, вовлекающая в сферу регуляции гормональную систему и т. п. Изменение уровня сахара крови со своей стороны сказывается на сложной системе регуляции всех видов обмена, в том числе и углеводного.

Многие исследователи изучали вопрос об относительном содержании сахара в плазме и форменных элементах крови. Оказалось, что на долю последних приходится меньше сахара, чем на долю жидкой части крови. Так, Е. С. Лондон (1935б) показал, что основная часть сахара находится в плазме. А. В. Щербатская (1939), С. Б. Захаров (1940) и другие наблюдали преобладание количества сахара в плазме не только в крови человека, но и у лошади, быка, собаки, кролика, курицы и гуся.

В целостном организме кровь находится в непрерывном взаимодействии с самыми различными органами и тканями, метаболизм которых влияет как на уровень сахара в крови, так и на перераспределение углеводных ингредиентов между плазмой и эритроцитами. Так, из стенки кишечника значительная часть всасывающегося сахара переходит из плазмы в форменные элементы крови и поэтому в них сосредоточена основная часть сахара крови,

оттекающей от кишечника. При протекании крови через только этот связанный с форменными элементами сахар задерживается органом. Очевидно, снижение содержания сахара в форменных элементах связано не только с ограниченной проницаемостью клеток крови, а также с метаболизмом тех органов и тканей, которые забирают из крови сахар. Важным фактором регуляции уровня сахара крови является интенсивность всасывания его. Еще в 1937 г. Verzar указал на то, что 36—90% глюкозы резорбируется через стенку верхнего отдела тонких кишок и лишь 10—60% — в нижней части кишечника, и при всасывании сахар подвергается фосфорилированию. В настоящее время известно, что глюкоза и галактоза всасываются не по закону диффузии, а с помощью механизма активного транспорта, находящегося в зависимости от интенсивности метаболизма в слизистой оболочке кишечника. Здесь имеется активная гексокиназа, щелочная фосфатаза, ферменты гликолиза и окислительного превращения углеводов через цикл трикарбоновых кислот (ЦТК), обеспечивающие фосфорилирование и последующее превращение части молекул глюкозо-6-фосфата до молочной кислоты и конечных продуктов распада. На пути катаболических реакций образуется АТФ, необходимый для фосфорилирования следующих порций моносахаридов. Следовательно, активный процесс всасывания совершается при участии АТФ, АТФ-азы, гексокиназы, ферментов анаэробного и аэробного превращения углеводов, в условиях нормальной доставки кислорода и необходимой активности фосфатазы, обеспечивающей освобождение глюкозы от связи с фосфорной кислотой при выходе сахара в кровь воротной вены.

Сахар, всосавшийся через стенку кишечника, поступает в плазму крови и способен далее мигрировать в форменные элементы, а из крови переходить в межклеточную жидкость омываемых кровью органов и затем в клетки соответствующих тканей. На всех этапах миграции сахара встречаются мембраны, через которые должна пройти глюкоза. Надклеточная и клеточная организация ткани также представляет собою ряд достаточно мощных мембранных барьеров. В литературе подчеркивается сходство биохимических процессов в различных мембранах, через которые реадсорбируется глюкоза против градиента концентрации, по праву активного транспорта. Процессы, содействующие транспорту глюкозы через перечисленные мембраны, сходны с теми, которые описаны для стенки кишечника, и уровень сахара крови в значительной степени зависит от метаболизма в мембранах, через которые проникают моносахариды.

Помимо перечисленных факторов, следует упомянуть о роли пиридина и уридина в транспорте глюкозы через различные мембраны живых тканей (Geiger, 1957) и о подавлении этого процесса 2-деоксиглюкозой (Fishman, 1964), а также о конкурентных взаимоотношениях между отдельными моносахаридами во время их всасывания (Le Ferre a. Petters, 1966).

Поскольку всосавшаяся глюкоза задерживается органами и прежде всего печенью, мышцами и т. п. и там подвергается различным специфическим для данного органа превращениям, уровень сахара крови в норме выше, чем в той или иной ткани (исключение составляет печень) или жидкости организма (Е. С. Лондон, 1935б; Soskin a. Levine, 1946). Сахар крови быстро приходит в состояние равновесия с сахаром экстрацеллюлярной жидкости, поэтому количество глюкозы в межклеточной жидкости лишь на несколько миллиграммов меньше, чем в плазме крови. При определении в мышце содержания глюкозы оказалось, что клетки ее содержат меньше сахара, чем экстрацеллюлярная жидкость, а в печени имеют место обратные соотношения.

На уровень сахара крови влияют такие факторы, как голод, неблагоприятные условия окружающей среды и т. п. При этом, недельный срок голодания снижает сахар крови, во вторую неделю уровень сахара крови вновь достигает нормы за счет превращения в углеводы азотистых соединений, жиров, а затем, в связи с истощением запасов глюкообразователей, вновь наступает гипогликемия.

Таким образом, уровень сахара крови зависит от скорости его всасывания через стенку кишечника, от резорбции через почечные каналы, от интенсивности поступления глюкозы из тканей в кровь и из нее в ткани и т. п., а следовательно, от уровня метаболизма в мембранах, через которые мигрирует глюкоза, от метаболической активности органов и тканей, нуждающихся в глюкозе, от активности ферментов, гормонов и т. п. веществ, влияющих на углеводный обмен, а также от состояния центральной нервной системы и всего организма в целом. Поэтому вещества, вызывающие процессы возбуждения или торможения, тоже могут изменить содержание сахара крови.

Эфирный наркоз по экспериментальным данным подавляющего большинства авторов вызывает гипергликемию, достигающую 140—160% (И. И. Федоров, 1939; И. С. Жоров, 1940; С. Г. Генес, 1941; В. В. Маленюк, 1942; А. С. Раевский, 1942; Е. Ф. Иваненко и др., 1957а, и мн. др.). Правда, З. Н. Максеева и А. М. Царегородцев (1956) не смогли обнаружить такого действия эфира, но результаты этой работы не снимают общего заключения о гипергликемии при эфирном наркозе, что убедительно показано не только на животных, но и на людях (М. Д. Киверин, 1955; Неппетан и Bunker, 1961, и др.).

Хлороформный и морфийный наркозы также повышают количество сахара крови у собак (А. М. Генкин и П. М. Старкова, 1941; А. С. Раевский, 1942; Vassalle, 1961, и др.), у кроликов (М. И. Школьник, 1956; Deshpande, Grewal, 1959). Можно считать, что малые дозы и короткие сроки действия морфина оказывают незначительный эффект, повышая количество сахара крови всего лишь до 139 мг% (Deshpande, Grewal, 1959; Vassalle, 1961), в то время как в большие сроки гипергликемия достигает 161 мг% (А. М. Генкин и П. М. Старкова, 1941).

Гипергликемия, вызванная хлоралгидратным наркозом, зависит в прямой зависимости от наркотического действия препарата и иногда сопровождается глюкозурией. В 1959 г. было опубликовано несколько работ, подтверждающих такой эффект на кроликах, собаках и на овцах.

Найдена гипергликемия при действии сернокислого магния на животных (А. М. Генкин и П. М. Старкова, 1941; Е. Ф. Иваненко и сотр., 1957а), а также на людях (М. Д. Киверин, 1955). В опытах на кроликах З. М. Макеева и А. М. Царегородцев (1956) под влиянием сернокислой магнезии (4—5 мг/кг) наблюдали повышение количества сахара в крови до 380—400 мг%. Отмеченные факты позволяют заключить, что наркоз, вызванный эфиром, закисью азота, морфием, хлороформом, хлоралгидратом, сернокислой магнезией и т. п., сопровождается гипергликемией.

Отсутствует единодушие в вопросе о влиянии барбитуратов на уровень сахара в крови. Встречаются в литературе сведения об отсутствии изменений в содержании сахара под влиянием барбитуратов и об их тормозящем влиянии на развитие гипергликемии при наркозе, вызванном хлоралгидратом и морфием.

Имеются противоречия по вопросу о влиянии амитала натрия (барбамил) на уровень сахара крови. Есть указания на амиталовую гипергликемию (Г. С. Хачатрян, 1967). Особенно сильную гипергликемию, достигающую 216 мг% сахара, отметил Cori (1953) и при действии больших доз амитала наблюдали Desphande и Grewal (1959). Наряду с этим отмечено отсутствие изменений уровня сахара в крови при однократной даче барбамил (Г. Ф. Милюшкевич, 1949; О. А. Налетова, 1954, и др.) и при многократном его введении (А. Я. Трошина, 1956). На собаках при глубоком барбиталовом наркозе, продолжавшемся 24 ч, С. Г. Генес и П. М. Чарная (1960) наблюдали лишь незначительное изменение уровня сахара в крови.

Значительная гипергликемия показана в опытах на животных, находящихся в тиопенталовом наркозе. У хирургических больных этот наркоз уже через 15 мин после инъекции тиопентала вызывал гипергликемию (Clarke, 1968). Выявлено, что снотворное действие пентотала натрия совпадает с гипергликемией (Desphande и Grewal, 1959). Правда, другие авторы при этом наркозе не наблюдали изменений в содержании сахара крови (Agid, Mialhe, 1959), либо обнаруживали через 5 мин слабую гипергликемию, сменявшуюся падением уровня сахара в крови через 70 мин после введения тиопентала. Следовательно, существуют различные мнения по вопросу о влиянии амитала и пентотала на уровень сахара крови.

Одной из причин расхождений могут явиться различные дозы применяемых препаратов. Так, введение барбамил в малых дозах (20—40 мг/кг) не изменяет содержания сахара крови, а при глубоком наркотическом сне, вызванном дачей больших доз этого вещества, уровень сахара в крови при углеводной нагрузке существенно повышается (Н. А. Соловьев, 1958). Латвийские ученые

Л. М. Гольбер и М. П. Ратнище (1959) отметили стимулирующий эффект барбамита на действие адреналина, что также увязывается с представлением о повышении сахара в крови при барбамитовом сне.

Гипергликемическое действие уретана получено в опытах Н. С. Мищенко (1957) и отсутствие изменений в уровне сахара — в экспериментах З. С. Макеевой и А. М. Царегородцева (1956). Гексенал, по мнению Г. Ф. Миллюшкевича (1949), не влияет на содержание сахара в крови, а, по данным других авторов, при действии на кроликов вызывает даже гипогликемию.

Мы задались целью на собаках и кроликах исследовать содержание сахара в крови в разные сроки действия таких наркотических и снотворных средств, как смесь эфира с хлороформом («наркозная смесь»), сернокислая магнезия и гексенал (Е. Ф. Иваненко, 1954; Е. Ф. Иваненко и др., 1957а). Результаты опытов показали, что «наркозная смесь», т. е. эфир в комбинации с морфием, повышает уровень сахара в крови у собак до 146,8%. Еще больший гипергликемический эффект вызывает сернокислая магнезия (192%), и отсутствует гипергликемия при действии гексенала (рис. 1).

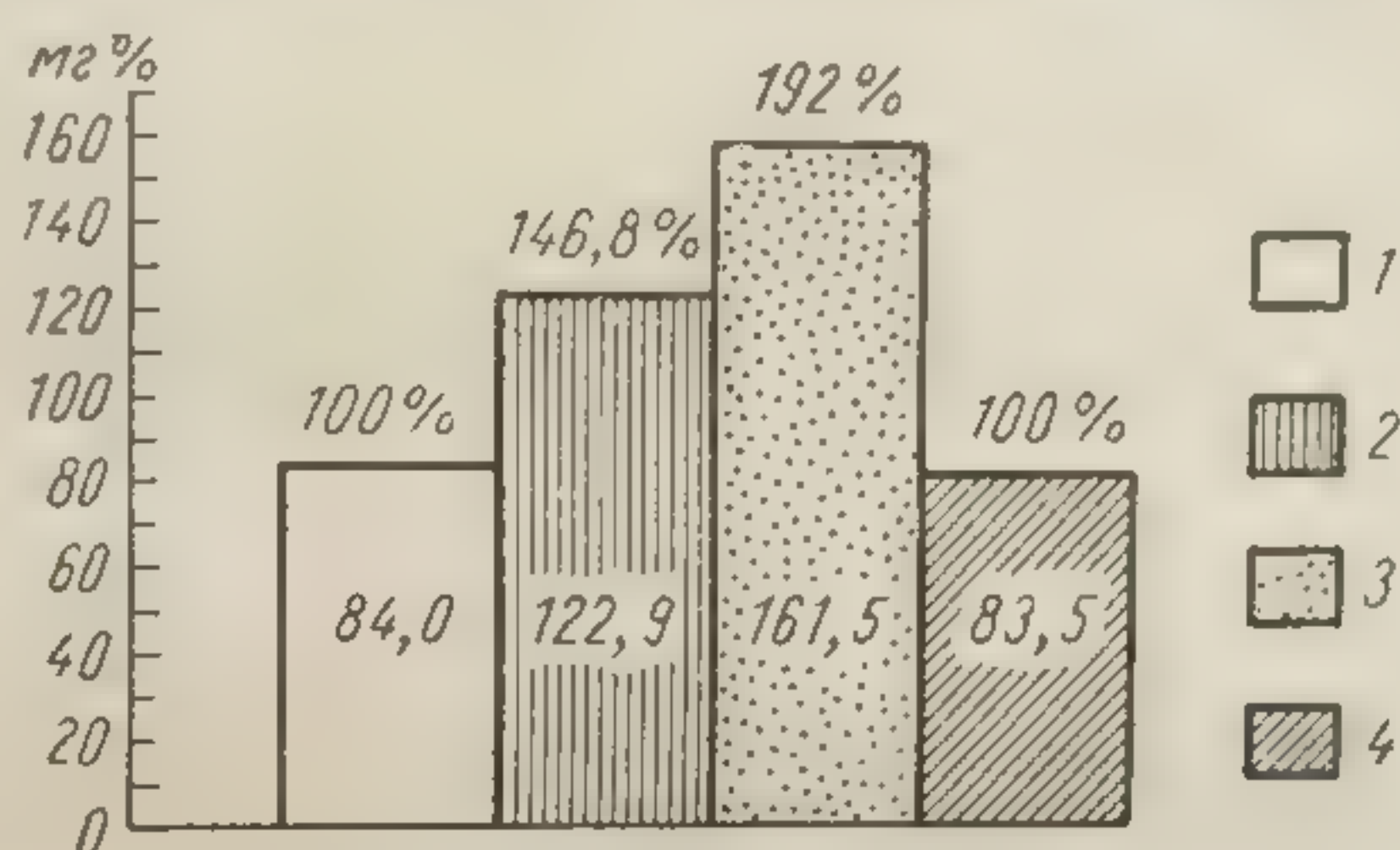


Рис. 1. Влияние наркоза на уровень сахара в артериальной крови собак. 1 — до наркоза; действие смеси эфира с хлороформом (2), сернокислой магнезии (3) и гексенала (4).

Из опытов, проведенных на кроликах, следует, что уже через 5 мин после дачи эфира наступает незначительное возрастание количества сахара в крови, которое усиливается с большей глубиной и длительностью эфирного наркоза. При пробуждении животных от наркотического сна содержание сахара в крови падает. Вскоре после введения гексенала наступает незначительная гипергликемия, но уже через 15 мин уровень сахара в крови возвращается к исходным показателям и остается таким через 30 мин гексеналового сна. Через 50 мин действия гексенала количество сахара в крови кроликов остается в пределах нормы, либо оказывается даже несколько ниже исходного уровня. При пробуждении кролика от гексеналового сна количество сахара в артериальной крови незначительно повышается по сравнению с уровнем, наблюдаемым при глубоком гексеналовом сне. По всей видимости, гексенал в примененной дозе не оказывает гипергликемического эффекта.

За последние годы появилось много работ, касающихся углеводного обмена при воздействии одного из главных представителей нейролептиков — аминазина, влияющего на ЦНС, в частности на психические функции, и потому широко применяемого в психиат-

рии. Многогранное влияние аминазина на центральную и периферическую нервную систему, разнообразие его фармакологических эффектов объясняют отсутствие согласованных данных о действии этого вещества на уровень сахара в крови. По некоторым исследованиям, через 20—30 мин после внутримышечного введения аминазина в дозе 5 мг/кг увеличивается количество сахара в крови кроликов на 21%, а через сутки уровень сахара возвращается к исходным показателям. Sobotka (1958) на кроликах и крысах наблюдал гипергликемию через 2 ч после внутримышечного введения 2,5—10 мг/кг аминазина. Представляются интересными факты, полученные Norgman и др. (1955), согласно которым аминазин вызывает гипергликемию у хомяков и еще более значительную у мышей, но не оказывает такого влияния на крыс даже в летальных дозах (60 мг/кг).

ВЛИЯНИЕ НАРКОЗА НА СОДЕРЖАНИЕ В КРОВИ ЛАКТАТА И ПИРУВАТА

При эфирном наркозе некоторые авторы находили в крови кошек, кроликов и собак повышение лактата более чем вдвое по сравнению с контролем (С. Г. Генес с сотр., 1941).

А. М. Генкин и П. М. Старкова (1941) под влиянием закиси азота и морфина обнаружили, наряду с гипергликемией, также и гиперлактацидемию. При анестезии амиталом эти авторы наблюдали увеличение молочной кислоты в крови и исчезновение такого эффекта в случае децеребрации, что выявляет участие ЦНС в создании гиперлактацидемии. Г. С. Хачатрян (1967) в опытах на тех же животных и при том же воздействии отметил, наряду с гипергликемией и гиперлактацидемией, увеличение количества пирувата в крови. Наши исследования, проведенные на собаках, показали под влиянием эфирно-хлороформного наркоза увеличение количества лактата на 28% и отсутствие такого эффекта при действии гексенала (Е. Ф. Иваненко и А. О. Войнар, 1942а; Е. Ф. Иваненко, 1954).

На кроликах выявлена гиперлактацидемия при мединаловом (200 мг/кг) и хлоралгидратном (500 мг/кг) сне (Л. А. Цейтлин, 1959). То же самое было отмечено при воздействии аминазина (Kobayashi et al., 1958), пентотала (Henneman et al., 1961) и люминала (Szafrah et al., 1956).

Имеющиеся в литературе сведения приводят к выводу о наступлении гипергликемии и гиперлактацидемии при наркозе, вызванном эфиром, хлоралгидратом, морфием, хлороформом, сернокислой магнезией и т. п. О влиянии на содержание в крови сахара и молочной кислоты, уретана и барбитуратов нельзя составить четкого представления. Некоторые факты позволяют считать, что лишь большие дозы барбитуратов, вызывающие глубокий наркоз, приводят к подъему сахара и молочной кислоты крови.

Нам импонируют сделанные на этот счет высказывания З. Н. Тупиковой (1957б), которая считает, что повышенное количество лактата в крови, как и гипергликемия при наркозе, носят приспособительный характер в условиях выхода из наркоза, поскольку в этот период усиливается задержка сахара и лактата печенью из крови и превращение их в гликоген, а мозг при этом утилизирует в энергетических целях глюкозу крови.

В этой связи не меньший интерес представляет вопрос о влиянии наркоза на содержание в крови пировиноградной кислоты.

Несмотря на то, что пировиноградная кислота является одним из важнейших промежуточных продуктов обмена веществ, содержание ее в крови составляет примерно 0,1 часть от количества находящейся там молочной кислоты. Этот факт свидетельствует о том, что концентрация вещества в крови и тканях не всегда является показателем значимости данного соединения для организма.

А. В. Щербатской (1939) и М. И. Прохоровой (1951) обнаружено, что основная часть пирувата приходится на долю форменных элементов крови. Под влиянием различных воздействий содержание пировиноградной кислоты изменяется главным образом в плазме, оставаясь почти неизменным в форменных элементах. М. И. Прохорова объясняет такой феномен наличием в эритроцитах ферментных систем гликолиза и обмена пирувата, отсутствующих в плазме. Некоторые результаты экспериментов указывают на увеличение количества пирувата в крови при воздействии эфира, морфия, хлороформа, гексенала (Е. Ф. Иваненко, 1954), амитала и при условнорефлекторном торможении (Г. С. Хачатрян, 1967).

Следовательно, чаще всего при наркозе наблюдается гипергликемия, гиперлактацидемия и повышенное количество пирувата в крови.

ВЛИЯНИЕ НАРКОЗА НА УРОВЕНЬ ГЛИКОГЕНА В КРОВИ

Довольно долго считалось, что гликоген крови не играет существенной роли в динамике углеводного обмена. Сведения по этому вопросу противоречивы.

До сравнительно недавнего времени главными показателями углеводного обмена считались сахар и молочная кислота крови, и в отношении этих веществ накопился большой материал, как экспериментальный, так и клинический. Исследования последних трех десятков лет показали, что не меньшее значение в межуточном обмене играют и другие ингредиенты, в частности, пировиноградная кислота и гликоген. Согласно этим исследованиям, при изменении в углеводном обмене закономерные сдвиги наблюдаются также и в гликогене крови. По данным А. М. Генкина и П. М. Старковой (1941), а также З. Н. Казимировой (1950), в крови содержится гликогена в среднем 12,1—12,6 мг%. В рабо-

тах других авторов приводятся более высокие цифры гликогена в крови, достигающие до 25 мг% (С. Б. Захаров, 1940).

Следовательно, сведения, касающиеся содержания гликогена в крови, не являются однородными и окончательными. Причину таких разногласий следует искать, очевидно, как в несовершенстве методических приемов, так и в игнорировании состояния организма при взятии крови, ибо известно, что последнее обстоятельство сказывается на количестве гликогена в артериальной и венозной крови. В частности, в крови печеночных больных наблюдалась резкая гипергликогемия после утомительной физической работы. Показано также влияние возрастных особенностей на количество гликогена крови. Уровень гликогена в крови различных животных колеблется в пределах от 5 до 26 мг% и количество его в форменных элементах превышает таковое в плазме.

Многие авторы склонны думать, что для полноты суждения об углеводном обмене, наряду с гипо- и гипергликемическими кривыми, следует учитывать гипер- и гипогликогенемические сдвиги.

Гликогенемическую кривую было предложено использовать в клинике как диагностический признак (Е. С. Лондон, 1936а, б). По характеру этой кривой Е. С. Лондон считал возможным судить о толерантности организма к сахару, а также о дисфункции отдельных органов (печень, легкие), однако эта мысль далеко не всеми авторами была поддержана.

Таким образом, несмотря на давность открытия гликогена и на сравнительно большое количество работ, посвященных содержанию гликогена в крови, вопрос о значении его в поддержании функционального состояния организма вообще и нервной системы в частности не может считаться окончательно разрешенным. Однако тот факт, что гликоген всегда в крови обнаруживается и содержание его там меняется при тех или иных воздействиях на организм, очевидно, свидетельствует о том, что гликоген не индифферентное вещество в крови, а является таким же метаболитом углеводов, как и сахар, молочная кислота, пируват и т. п.

Известно, что основное количество гликогена крови (свыше 80%) приходится на долю эритроцитов. Прежде считалось, что красные кровяные тельца не способны к гликогенолизу и молочная кислота в них образуется только за счет глюкозы. Однако это всегда вызывало сомнение, так как известно, что в эритроцитах содержится гликоген и количество его меняется в зависимости от различных физиологических и патологических состояний организма (С. Б. Захаров, 1940; А. М. Кузин и З. Н. Макеева, 1941; З. Н. Казимирова, 1950, и др.). Эти факты противоречили тому, что эритроциты не способны расщеплять и синтезировать гликоген. Для решения этой проблемы был применен метод сравнительного анализа изменений в составе гемолизированных эритроцитов, происходящих спонтанно и при добавлении к ним субстратов фосфо-глюкомутазной и фосфоорилазной реакции (глюкозо-1-фосфата и гликогена). Проведенные опыты показали наличие в исследован-

ных эритроцитах человека, кролика и голубя фосфоглюкомугазной активности. На основании проведенных экспериментов был сделан вывод, что возможен синтез гликогена и в таких упрощенных структурах, как красные кровяные тельца.

О том, что кровяные тельца способны, наряду с процессами расщепления глюкозы до молочной кислоты, также и к воспроизведению синтетических реакций, отчетливо было показано в работах сотрудников Г. Е. Владимирова (А. И. Колотилова, 1950). Оказалось, эритроциты обладают способностью превращать глюкозо-6-фосфат в глюкозо-1-фосфат и что эритроцитам свойственна возможность преобразования глюкозо-1-фосфата в гликоген с помощью своих собственных, находящихся в эритроцитах, ферментных систем.

Следовательно, гликоген крови не только приносится туда различными органами, а часть его, очевидно, образуется за счет местных метаболических механизмов. Это, по-видимому, происходит главным образом в том случае, когда нарушена функция органов, доставляющих гликоген в кровь, или в организме создаются условия для экстренных потребностей в этом полисахариде.

М. О. Барбас и И. В. Шулутко (1935) при обследовании больных тяжелой формой хронического гепатита, т. е. при условии частичного выключения нормальной функции печени, выявили высокое количество гликогена в крови, достигающее до 80 мг%, и еще большее его накопление через 60 мин после углеводной нагрузки.

З. Н. Казимирова (1950) на собаках, оперированных по методу Е. С. Лондона с канюлями на воротной и печеночной венах, производила экспериментальное выключение печени с помощью введения аллил-формиата через портальную канюлю. Почти у всех собак, отравленных таким образом, удавалось вызвать клиническую картину цирроза печени. До введения аллил-формиата и на всем протяжении развития цирротического процесса автор исследовала притекающую и оттекающую от печени кровь и отдельно плазму, а также асцитическую жидкость на содержание в них сахара и гликогена. Результаты опытов показали, что при экспериментальном выключении печени содержание гликогена повышается как в цельной крови, так и в ее плазме. При этом было показано, что если в плазме нормальной крови гликогена содержится небольшое количество (около 2 мг%) и его не удастся изменить ни введением глюкозы, ни инъекцией препаратов гормонов, регулирующих межуточный углеводный обмен (инсулином и адреналином), то при выключении функции печени количество гликогена в плазме крови возрастает в 2—2½ раза (З. Н. Казимирова, 1950).

Все эти факты, быть может, следует трактовать таким образом, что в данном случае, когда выключена нормальная функция печени — органа, продуцирующего гликоген, кровь становится способной компенсировать до некоторой степени эту утрату синтезом собственного гликогена. В этих условиях, по данным З. Н. Ка-

зимировой (1950), обогащение гликогеном крови сопровождается снижением количества сахара в ней. Следовательно, кровь в случае необходимости может синтезировать гликоген для нужд организма. Больше того, И. Ф. Сейц (1965) обнаружил в крови ферментные системы, участвующие в биосинтезе гликогена. Из особого внимания заслуживают ферменты уридиндифосфатного пути ресинтеза гликогена.

Как уже указывалось, количество гликогена в крови меняется в зависимости от состояния организма. Вопрос об изменении гликогена в крови при действии наркотических веществ мало изучен. А. М. Генкин и П. М. Старкова (1941) получили снижение коли-

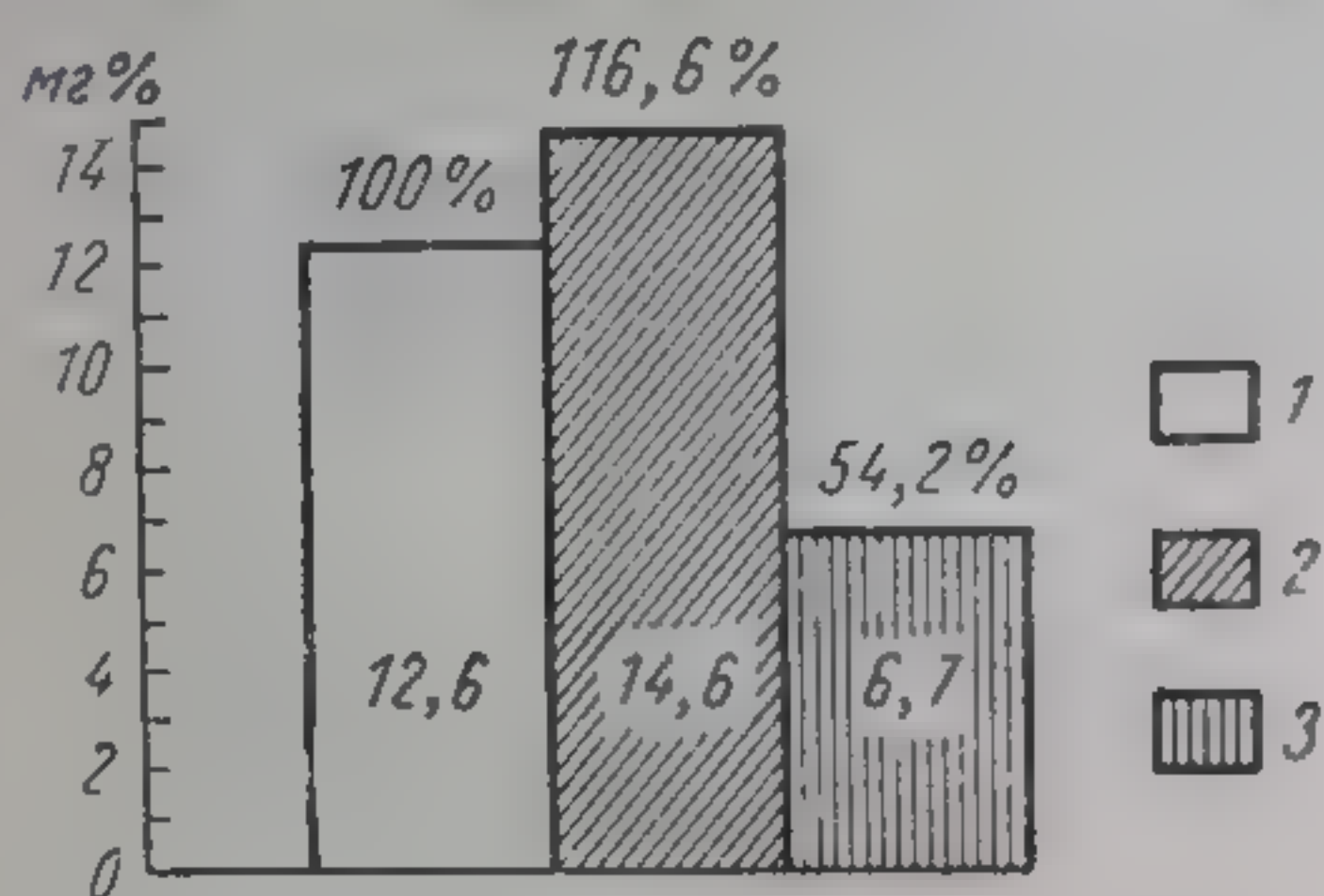


Рис. 2. Влияние наркоза на содержание гликогена в артериальной крови.

1 — до наркоза; действие гексенала (2), смеси эфира с хлороформом (3).

чества гликогена крови под влиянием морфия с 12,6 до 10,3 мг%, а под влиянием закиси азота, наоборот, незначительное увеличение содержания гликогена в крови (с 12,7 до 15,1 мг%).

Наши опыты, поставленные на собаках (Е. Ф. Иваненко, А. О. Войнар, 19426), свидетельствуют о том, что в норме в крови собак определяется гликоген в количестве 12,6 мг%, а под влиянием смеси эфира и хлороформа содержание гликогена в крови снижается почти вдвое, составляя 6,7 мг%. Под влиянием

гексенала, напротив, происходит даже незначительное увеличение количества гликогена в крови, а именно в среднем на 16,6% в сравнении с исходными величинами (рис. 2).

Следовательно, различные виды наркоза по-разному изменяют содержание гликогена в крови. Эфир и морфий значительно снижают количество гликогена в артериальной крови.

Основные выводы из рассмотренного материала сводятся к тому, что такие наркотические средства, как эфир, морфий, хлороформ, сернокислая магнезия, хлоралгидрат и большие дозы некоторых барбитуратов, вызывают гипергликемию, гиперлактацемию, повышенное количество пирувата в крови, а некоторые наркотические средства — также падение гликогена в ней.

РОЛЬ ПЕЧЕНИ В УГЛЕВОДНОМ ОБМЕНЕ МОЗГА ПРИ НАРКОЗЕ

УЧАСТИЕ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ В СОЗДАНИИ ОПРЕДЕЛЕННОГО УРОВНЯ КОМПОНЕНТОВ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В КРОВИ ПРИ НАРКОЗЕ

При сопоставлении печеночного метаболизма с метаболизмом других органов рисуется следующая картина: в норме сахар выделяется в кровь лишь печенью, остальные органы и ткани либо задерживают его (мышцы, кишечник, почки, надпочечник), либо не выделяют и не задерживают (легкие, селезенка). При наркозе «отношение» легких к сахару почти не меняется, мышцы и селезенка начинают при этих условиях больше потреблять из крови сахар, а печень и почки усиливают выделение сахара в кровь и тем самым участвуют в создании гипергликемии при наркозе.

Молочная кислота в норме поступает в кровь из кишечника, почек и мышц, а печень усиленно потребляет лактат из крови. Под влиянием пентобарбитала снижается содержание лактата в мышцах на фоне непрекращающегося образования молочной кислоты в них, а при эфирном наркозе повышается количество лактата в мышцах, несмотря на усиленное выделение его в оттекающую кровь (Marquez a. oth., 1967). Эти факты позволяют думать о значительной роли углеводов мышц в появлении гиперлактацидемии при наркозе.

Уже давно было отмечено, что большая часть молочной кислоты, образованной мышцей, идет на ресинтез гликогена в печени, и установлено, что не только лактат, а и пируват способен превратиться в гликоген этого органа.

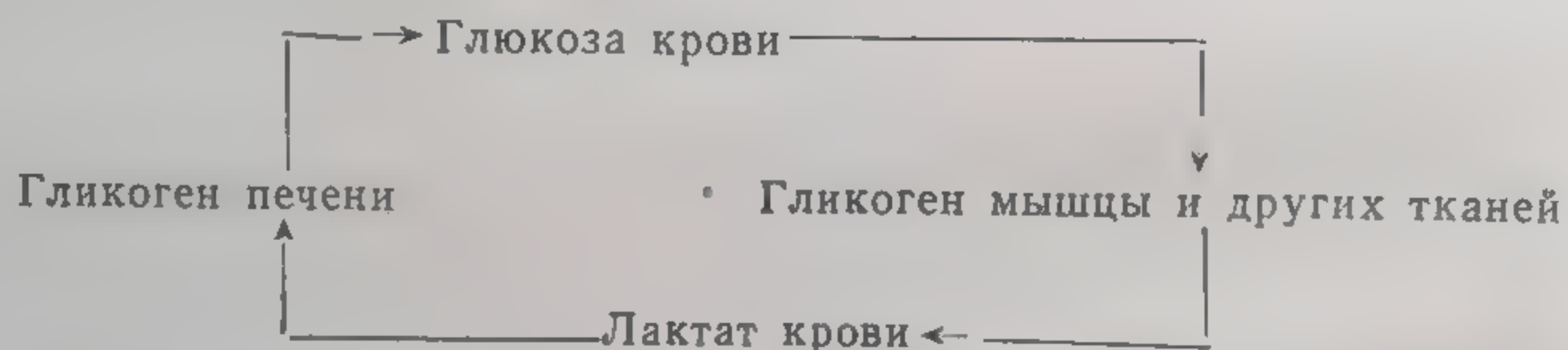
При введении лактата кальция в организм здоровых собак наблюдается быстрое исчезновение его из крови, в то время как при тяжелом поражении печени (отравлении или при заболевании печени) лактат медленно покидает кровь (Cori C. a. Cori G., 1929). Приведенные данные свидетельствуют о том, что нормально печень участвует в синтезе гликогена из молочной кислоты крови. Больше того, некоторые авторы считают, что в печени превращение глюкозы в гликоген также совершается через молочную кислоту.

В зависимости от изменяющихся условий печень может либо задерживать из крови молочную кислоту и превращать ее в гликоген, либо образовывать молочную кислоту из гликогена, т. е. участвовать в создании гиперлактацидемии (Cori C. a. Cori G., 1929). Названные авторы показали, что если пропускать кровь через печень, не содержащую гликогена, то в течение 2 ч не образуется и следов молочной кислоты. Если же печень при этом оказывается

богатой гликогеном, то наблюдается выход из нее молочной кислоты в кровь. Следовательно, в печени в зависимости от запасов в ней углеводов преобладает тот или иной путь их превращения.

А. С. Степаненко (1956) при использовании метода радиоактивной индикации обнаружил, что адреналин, обычно стимулирующий распад гликогена, в условиях голодания животного способствует синтезу гликогена в печени как из глюкозы, так и, особенно, из других веществ. Это могут быть молочная и пировиноградная кислота, дикарбоновые кислоты, аминокислоты и др.

Важной особенностью животного организма является способность печени синтезировать гликоген из молочной кислоты, образовавшейся при сокращении мышц. Согласно расчетам Krebs (1964), при усиленной мышечной работе в организме человека из лактата может образоваться за сутки до 200 г углеводов. Для образования гликогена из лактата, доставленного с кровью в печень, необходима энергия, которая образуется при окислении пировиноградной кислоты. Установлено, что 15% молочной кислоты превращается в пируват и далее расщепляется до конечных продуктов с освобождением энергии, а 85% ресинтезируется в гликоген (Штрауб, 1963). Образовавшийся гликоген может расщепиться до глюкозы либо амилитическим, либо фосфоролитическим путем (Е. Л. Розенфельд, 1962б). Свободная глюкоза поступает в кровь и обеспечивает постоянный уровень глюкозы в крови, а также используется для пополнения энергетических запасов в мышцах и других тканях, где вновь продуцируются пируват и лактат. На эту взаимосвязь гликогенолиза и гликогенеза в тканях указали Cogli and others (1951). В виде схемы эта взаимосвязь представлена в работе Le Roy, Torper (1963).



Особое место печени в углеводном обмене, а также функциональная взаимосвязь этого органа с мозгом послужили для нас поводом подробнее охарактеризовать особенности углеводного обмена печени при наркозе.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СВЯЗЬ МЕЖДУ ПЕЧЕНЬЮ И МОЗГОМ

Многочисленные факты свидетельствуют о тесной взаимозависимости между печенью и мозгом. Существует связь между функцией печени и состоянием ЦНС. По наблюдениям Е. Г. Гузелидзе (1954), у людей, работающих со свинцом, снижается синтез гли-

когена печению. Автор показал, что это связано с влиянием свинца на ЦНС.

А. С. Зубова (1954) обнаружила нарушение барьерной функции печени при шизофрении, т. е. при патологии нервной деятельности. Эти и многие другие факты свидетельствуют о большой зависимости функционального состояния печени от ЦНС. С другой стороны, нарушения деятельности печени сопровождаются различными нарушениями в деятельности ЦНС такими, как галлюцинации, судорожные припадки и т. п.

В эксперименте, когда вызывалась атрофия печени путем перевязки печеночной артерии, были получены дегенеративные изменения в коре головного мозга. На секционном материале у людей, умерших от острой атрофии печени, обнаружены явные нарушения в головном мозгу в виде многочисленных некротических гнезд. В клинике отмечено шизофреноподобное психопатическое состояние в связи с хроническими гепатитами.

Таким образом, несомненна тесная двусторонняя функциональная, а следовательно, и метаболическая связь между печенью и мозгом. Примеров, указывающих на тесную связь обмена веществ обоих органов, много. Общеизвестна гликоgeno- и сахарообразовательная функции печени, позволяющие этому органу служить поставщиком энергетических средств для мозга. В печени происходит ресинтез гликогена из неуглеводистых продуктов и распад гликогена до глюкозы, жиров до ацетоуксусной кислоты и т. п. продуктов, которые, поступая в кровь, вместе с нею достигают мозга и энергично задерживаются нервной тканью. Вещества, задержанные мозгом, в процессе обмена, особенно через реакции ЦТК, освобождают необходимые для функций нервной системы энергию и важные метаболиты. В процессе метаболических преобразований веществ, поступающих из печени в мозг, возможен синтез АТФ и ацетилхолина (АХ) — передатчика нервных импульсов.

Метаболическая взаимосвязь между мозгом и печенью обнаружена в опытах Р. В. Чаговец и Е. Ф. Лахно (1953). Они экспериментально показали, что частичная ампутация печени вызывает изменения нуклеинового обмена как в самой печени, так и в головном мозгу. Э. Б. Сквирская и О. Чепинога (1952), с другой стороны, обнаружили, что продолжительный медикаментозный сон вызывает изменения в нуклеиновом обмене одновременно в обоих органах. Экспериментально вызванная функциональная слабость нервной системы сопровождается снижением интенсивности дыхания в тканях не только мозга, но и печени (А. В. Палладин, 1965). Известно, что при такой патологии, как болезнь Вильсона (гепатолентикулярная дегенерация), затрагивается обмен белков и меди обоих органов и боли в печени сочетаются с таким нарушением состояния нервной системы, как головная боль, нарушение ритма сна, тремор, эйфория, слюноотделение, затрудненное глотание, а иногда и психоз. В крови при этом снижается содержание связанной с белком меди и наступает выделение ее с мочой в коли-

лексе с необходимыми для мозга аминокислотами. На примере этой патологии как нельзя лучше видна теснейшая взаимосвязь обмена веществ (меди, белков и аминокислот) печени и мозга и как следствие нарушения нормальной взаимосвязи — патология обоих органов и отягощение общего состояния организма.

Таким образом, не вызывает сомнения взаимосвязь печени и мозга, а также корреляция мозговой и печеночной патологии. Поскольку нервная система участвует в регуляции функциональной деятельности печени, изменение состояния нервной системы должно сказаться на обмене веществ печеночной ткани — отсюда интерес к этому органу при решении вопроса о биохимии мозга при наркозе. Кроме того, известно, что фармакологические вещества, вводимые в организм, поступают в печень и там обезвреживаются. Они подвергаются в печени различным изменениям, после чего могут принять участие в процессах, обеспечивающих соответствующий функциональный эффект. Не исключена возможность того, что через известный интервал времени метаболические сдвиги в печени оказывают свое действие на обмен нервной ткани. Отсюда следует интерес к исследованию углеводного обмена одновременно в мозгу и печени при данных условиях эксперимента.

Различные фармакологические средства, вызывающие тормозной эффект, не всегда одинаково влияют на метаболизм этих двух органов, поэтому существенным моментом является сопоставление характера обмена углеводов в мозгу и печени под влиянием разных наркотических и снотворных средств.

ВЛИЯНИЕ НАРКОЗА НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН ПЕЧЕНИ ПО ДАННЫМ АРТЕРИО- ВЕНОЗНОЙ РАЗНИЦЫ

В опытах с использованием метода ангиостомии, предложенного Е. С. Лондоном, кровь для анализа берется одновременно из воротной вены и бедренной артерии (притекающая к печени кровь) и из печеночной вены (кровь, оттекающая от органа).

Если содержание исследуемого компонента в притекающей крови больше, чем в оттекающей, то артерио-венозная разница условно обозначается (—), что следует понимать как задержку этого компонента печенью из крови. Напротив, если содержание вещества в артериальной крови меньше, чем в венозной, то артерио-венозная разница обозначается знаком (+). В этом случае имеется в виду выделение органом исследуемого компонента в кровь.

Хорошо известна роль печени в регуляции уровня сахара крови в связи с гликогено- и сахарообразовательной функцией этого органа. Если судить по результатам анализа артерио-венозной разницы, то выясняются следующие изменения в углеводном обмене печени под влиянием наркоза. В норме, по данным Е. С. Лондона (1935б), печень выделяет в кровь сахар (+12,0 мг%).

С. Г. Генес (1941) через 10—12 мин после начала эфирного наркоза отметил повышенную отдачу сахара в кровь (+23,0 мг%), через 60 мин менее интенсивную (+18 мг%), а через 2 ч снижение выделения сахара печенью в кровь в 2—3 раза по сравнению с нормой. Напрашивается вывод, что печень при эфирном наркозе отдает свои углеводные запасы, но по мере их истощения поступление глюкозы из печени в кровь уменьшается. Очевидно, увеличение углеводных запасов в печени перед эфирным наркозом полезно и необходимо (подробнее об этом см. ниже).

Результаты экспериментов А. С. Раевского (1942) и наших (Е. Ф. Иваненко и А. О. Войнар, 1942а; Е. Ф. Иваненко, 1954, 1962) подтвердили данные

С. Г. Генеса об участии печени в гипергликемии при наркозе. В опытах на ангиостомированных собаках А. С. Раевский наблюдал при 30- и 60-минутном наркозе в 3 раза более значительный выход сахара из печени в кровь, чем в норме. К сожалению, при расчетах автор не учел, что к печени притекает $\frac{2}{5}$ артериальной крови и $\frac{3}{5}$ из воротной вены (Е. С. Лондон, 1935б). Это обстоятельство несколько уменьшает полученные им результаты. Правда, в аналогичных экспериментах с применением более точ-

ных расчетов также было установлено (Е. Ф. Иваненко, 1954, 1962), что сахар в «норме» всегда выделяется печенью в оттекающую кровь (+11,0 мг%, +15 мг%), а при 40- и 60-минутном эфирно-хлороформном наркозе выделение сахара печенью увеличивается до +35,5, +31,2 мг% (рис. 3). Следовательно, как и в работах А. С. Раевского, в этих экспериментах показано, что отдача сахара печенью возрастает в условиях наркоза в 2—3 раза по сравнению с контролем. Имеющиеся в нашем распоряжении по сравнению с контролем. Имеющиеся в нашем распоряжении экспериментальные данные позволяют считать, что эфир и хлороформ вызывают гипергликемию главным образом путем воздействия на печень, которая при этом усиленно выделяет сахар в оттекающую кровь. Амита́л натрия также стимулирует этот процесс в печени, вызывая гипергликемию на фоне непрекращающегося извлечения сахара из крови другими органами (С. Г. Генес и соотр., 1964).

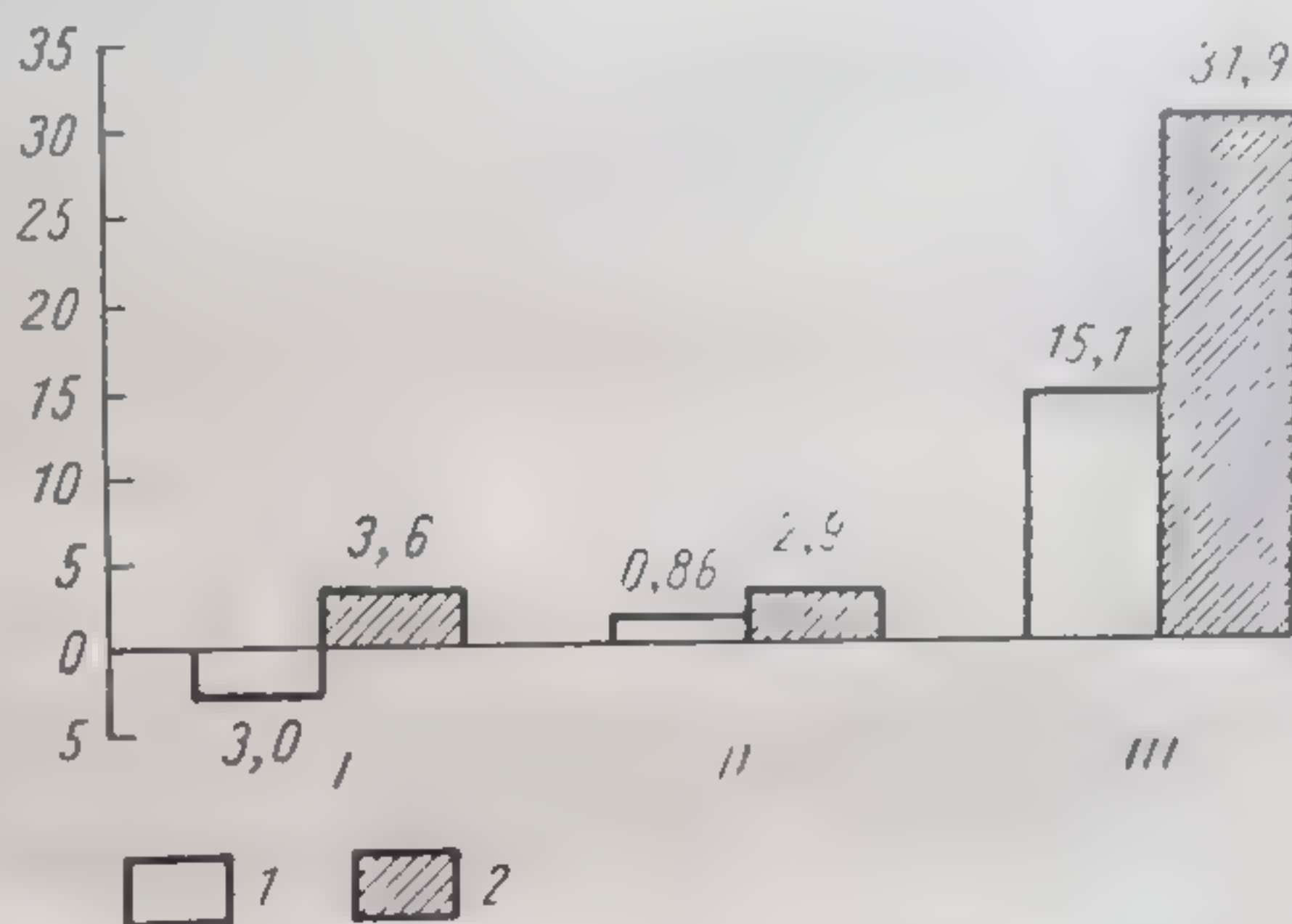


Рис. 3. Влияние наркоза на содержание лактата (I), пировата (II) и глюкозы (III) в печени собак по данным артерио-венозной разницы (в мг%).

1 — до наркоза; 2 — во время наркоза
По вертикали: ниже 0 — задержка печенью, выше 0 — выделение

Таким образом, исследования метаболизма печени на ангиостомированных собаках позволяют считать, что печень при наркоте участвует в создании гипергликемии.

Представляют не меньший интерес исследования, касающиеся артерио-венозной разницы молочной кислоты в тех же условиях эксперимента.

Е. С. Лондон (1935а, 1936а) в своих работах пришел к заключению, что в норме мышцы, мозг, кишечник, почки энергично удерживают сахар из крови и выделяют в кровь молочную кислоту в то время, как печень в норме задерживает лактат и выделяет в кровь глюкозу. С этого времени печени стали придавать большое значение в регуляции уровня не только сахара, но и молочной кислоты в крови.

В зависимости от условий, в которые попадает организм, печень может либо забирать из крови молочную кислоту, ресинтезируя из нее гликоген, либо образовать молочную кислоту из гликогена и при соответствующих условиях участвовать в создании не только гипергликемии, но и гиперлактацидемии (С. Cori и G. Cori, 1929). При этом авторы заметили, что если через печень пропускать кровь, не содержащую гликоген, то в течение 2 ч отсутствует процесс образования молочной кислоты, если же печень обогатить гликогеном, наблюдается выход молочной кислоты в оттекающую от печени кровь.

В печени после отравления флоридзином показано превращение молочной кислоты в глюкозу. При пропускании через такую же печень глицеринового и гликолевого альдегидов не наблюдалось образование глюкозы. Следовательно, путь превращения молочной кислоты в глюкозу в печени лежит не через глицериновую кислоту и глицеринальдегид, а через другие метаболиты.

По мнению некоторых авторов, при этих условиях совершается переход молочной кислоты в пировиноградную кислоту и далее в глюкозу. В печени обнаружен процесс синтеза гликогена при добавлении обеих кислот. Способность участвовать в синтезе глюкозы и гликогена в печени установлена не только для лактата и пирувата, но и для янтарной, фумаровой кислот и других компонентов ЦТК (Beloff — Chain a. oth., 1955, 1959; Корнберг, 1964), при этом синтез из пировиноградной кислоты протекает быстрее, чем из других веществ.

Еще в 1930 г. появились материалы, указывающие на роль печени в утилизации молочной кислоты, и было показано, что при удалении печени отсутствуют гипергликемия и глюкозурия, но наступает гиперлактацидемия и лактозурия. З. Н. Казмирова (1950) в свою очередь выявила в опытах на ангиостомированных собаках, что цирротическое изменение печени при отравлении аллил-формнатом не только лишает печень способности ассимилировать углеводы, но и ведет к значительной потере их с асцитической жидкостью, что сказывается на общей регуляции углеводного обмена в организме. Было обнаружено, что при введении

лактата здоровым собакам или животным с легким поражением печени молочная кислота быстро исчезает из крови, в то время, как при тяжелых поражениях печени (при фосфорном, хлороформном или алкогольном отравлении) или при тяжелых формах ее заболеваний молочная кислота значительно медленнее покидает кровь.

Учитывая огромную роль печени в обмене молочной кислоты и тесную связь между функцией этого органа и состоянием нервной системы, можно полагать, что при наркозе печень принимает участие в сдвигах молочной кислоты крови, а следовательно, и в дальнейшей судьбе этого метаболита.

Молочная кислота, по данным Е. С. Лондона (London и др., 1934), задерживается печенью из крови в количестве $4,6 \text{ мг}\%$, а А. М. Дубинский (1931) указал на более низкий уровень удержания печенью из крови молочной кислоты ($-1,9 \text{ мг}\%$).

В наших экспериментах (Е. Ф. Иваненко и А. О. Войнар, 1942а; Е. Ф. Иваненко, 1962) (см. рис. 3) в норме у собак артерио-венозная разница оказалась равной в среднем $3,0 \text{ мг}\%$, а под влиянием смеси эфира с хлороформом вместо удержания печень начинала выделять лактат ($+3,6 \text{ мг}\%$). При наркозе и раньше было показано выделение печенью в кровь молочной кислоты (А. М. Дубинский, 1939; С. Г. Генес, 1939).

При эфирном наркозе наблюдалась стимуляция выделения молочной кислоты в оттекающую кровь не только печенью, но и мышцами. Напротив, стенки кишечника, селезенка, почки и легкие при этом меньше по сравнению с контролем теряли молочной кислоты (С. Г. Генес и др., 1941). Из этих работ следует, что в ранние сроки действия эфира (через $10-25 \text{ мин}$) печень примерно в 7 раз энергичнее задерживает из крови лактат, а через 40 мин артерио-венозная разница снижается до контрольных показателей. Нами было показано, что в более поздние сроки действия эфирного наркоза (через $1-1,5 \text{ ч}$) задержка лактата печенью в норме сменяется поступлением молочной кислоты из печени в оттекающую кровь.

Изложенные факты, а также последующий материал позволяют предположить, что печень при эфирном наркозе участвует в создании гипергликемии и гиперлактацидемии за счет своих углеводных запасов. В доступной нам литературе мы не нашли сведений о пировиноградной кислоте печени по артерио-венозной разнице при наркозе. Судя по результатам наших опытов (см. рис. 3), при эфирном наркозе повышается отдача пировиноградной кислоты печенью более чем в 2 раза по сравнению с нормой. Таким образом, в условиях наркоза печень участвует не только в создании гипергликемии и гиперлактацидемии, но также и в повышении уровня пировиноградной кислоты крови. Эти эффекты печени зависят как от концентрации, так и от сроков действия фармакологических средств, вызывающих торможение.

ВЛИЯНИЕ НАРКОЗА НА ОБМЕН УГЛЕВОДОВ ПЕЧЕНИ ПО ДАННЫМ АНАЛИЗА ПЕЧЕНОЧНОЙ ТКАНИ

Из работ Aschmore и сотр. (1956) следует, что в срезах печени основная часть глюкозы преобразуется в молочную кислоту по схеме Эмбдена—Мейергофа и лишь от 3,2 до 11% от общего количества приходится на долю прямого окислительного распада глюкозы. В то же время Muntz и Murphi (1957a), изучая обмен меченой глюкозы в печени крыс *in vivo*, подтвердили существование прямого пути распада глюкозы и в опытах с перфузированной печенью крыс убедительно показали, что 56% глюкозы в печени крыс окисляется через фосфоглюконатный путь, а остальное количество — гликолитическим путем.

Печень является главным органом, доставляющим пентозы для синтеза различных биологически важных веществ (нуклеиновые кислоты, АТФ и т. д.), и это позволяет думать, что результаты работ Muntz и Murphi ближе к тому, что происходит в печени целостного живого организма.

Можно считать доказанным существование в печени обоих путей расщепления глюкозы. По-видимому, в зависимости от функционального состояния организма может измениться соотношение реакций в сторону либо распада, либо ресинтеза углеводов, и это изменит содержание компонентов углеводного обмена в печени.

Сведения о содержании гликогена в печени противоречивы. Так, у крыс обнаруживали в печени 0,56% гликогена (Д. С. Калицын и др., 1955) и 7,4% (С. Г. Генес, 1957), у мышей — 2,1% (К. Н. Груздева, 1956) и 6,6% (Э. Э. Мартинсон, Л. Я. Тяхепыльд, 1957), у кроликов — 2,4% (А. М. Генкин, 1959) и 4,6% (Е. Л. Правоторова, 1958).

Даже из небольшого числа представленных данных видно, что получаемые различными авторами показания варьируют даже в пределах одного и того же вида животных. Большой разброс этих данных объясняется прежде всего разными способами умерщвления животных, исследованием неодинаковых участков печени, использованием различных методов определения гликогена, сроками голодания, условиями содержания опытных животных перед исследованием и т. п.

Известно, что умерщвление животных путем декапитации с последующим погружением в жидкий воздух влечет за собою большие потери гликогена печени в сравнении с извлечением ткани после погружения животного целиком до обезглавливания.

Установлено также, что наибольшее количество гликогена содержится в протоплазме печеночных клеток, расположенных вокруг центральных вен и меньше всего на периферии печеночных долек (Т. И. Беслекоев, 1951), вместе с тем, даже одни и те же исследователи в одной серии опытов подчас берут ткань из разных участков печени.

Важны также условия содержания опытных животных. Мы проследили влияние питания и сроков голодания на содержание гликогена. С этой целью белые мыши были разделены на две группы. Мыши первой группы получали лишь зерно и воду, находились в животнике при $+10^{\circ}$ и ниже и до начала опыта голодали 10—12 ч. Вторая партия мышей получала молочную манную кашу, зерно, морковь, содержалась при комнатной температуре ($+20^{\circ}$) и до опыта находилась без корма примерно то же время.

Оказалось, что в печени первой группы мышей содержалось в среднем 1,4% гликогена, а второй — 4,65%, т. е. в $3\frac{1}{2}$ раза больше. Отсюда следует, что при постановке опытов необходимо брать как опытных, так и контрольных животных того же пола и возраста, а также одинаковых условий содержания, извлекать одинаковые участки ткани и т. п. К сожалению, эти условия не всегда выполняются, что может привести к разноречивым сведениям о содержании гликогена в печеночной ткани.

Противоречивые данные встречаются в литературе также по вопросу о фракциях гликогена печени в норме и при различных воздействиях на организм.

А. М. Брейтбург (1941) в печени у крыс при нормальных физиологических условиях нашел, что «свободного» гликогена больше, чем «связанного». А. М. Генкин (1946) также указал на то, что в печени содержится 85% «свободного» и 15% «связанного» гликогена. Позднее в обстоятельных исследованиях, составивших основу докторской диссертации, автор пришел к заключению, что в нормальных условиях существования животного основная часть гликогена печени находится в комплексе с белком и что в этом комплексе приблизительно третья часть гликогена связана с не-растворимыми белками. Эта фракция была названа автором труднорастворимой, или трудноизвлекаемой. $\frac{2}{3}$ печеночного гликогенобелкового комплекса (или гликогеноглобулинового) растворимы в горячей воде, 4% — в трихлоруксусной кислоте и весьма лабильны. *In vitro* она легко разрушается при любых воздействиях, вызывающих денатурацию белка, входящего в комплекс (А. М. Генкин, 1959).

В цитируемой работе было установлено, что при изменении состояния животного снижение или повышение содержания в печени гликогена совершается за счет его легкоизвлекаемой фракции. С нашей точки зрения, заслуживает внимания тот вывод, сделанный автором диссертации, что при кратковременном голодании, когда количество гликогена в печени еще не ниже 1%, в этом органе в первую очередь уменьшается содержание легкоизвлекаемой фракции и не затрагивается трудноизвлекаемый гликоген.

Экспериментируя на животных, в печени которых имеются различные запасы гликогена, и пользуясь различными методами выделения и идентификации фракций гликогена, авторы подчас получали противоположные результаты. Так, методом Пфлюгера обнаружено в печени крыс преобладание легкоизвлекаемой

фракции гликогена (А. М. Генкин, 1959; Н. И. Бродская и др., 1962; Н. М. Бродская, 1965). При использовании метода Кемпа и Хейнингена было получено в печени у белых мышей этой фракции гликогена всего лишь 20—25%, а остальные 75—80% составила трудноизвлекаемая фракция (Е. Ф. Иваненко и соавторы, 1961). Эти и другие факты заставляют сомневаться в непогрешимости тех сведений, которые имеются в литературе по вопросу о фракциях гликогена печени при наркозе.

Уже давно в литературе поднят вопрос о том, что гипергликемия при наркозе обусловлена повышенным гликогенолизом печеночной ткани, и некоторые авторы объясняли гипергликемию непосредственным действием наркотиков на печень. Т. И. Беслекоев (1951) при наркозе выявил в печени пониженное содержание гликогена и объяснил этот факт подавлением функции ЦНС, обусловившим угнетение синтетической способности органа и усиление утилизации печеночного гликогена. К аналогичным результатам в своих исследованиях пришли Ю. М. Гефтер и А. М. Алексеева (1959), показавшие падение в $2\frac{1}{2}$ раза уровня гликогена в печеночной ткани при действии хлоралгидрата. Это подтверждается экспериментами, в которых констатируется, что эфирный наркоз вызывает обеднение печеночных клеток гликогеном, и этот эффект прямо пропорционален продолжительности действия наркоза и количеству эфира во вдыхаемой смеси (Г. Г. Жданов, 1968). Таким образом, господствующим является признание факта пониженного ресинтеза гликогена печени и повышенного распада этого полисахарида при наркозе.

По-видимому, в начальный период эфирного наркоза в печени, наряду с распадом, усилена гликогенообразовательная функция, поэтому количество гликогена в печени не снижается. По мере истощения запасов гликогена включаются в процесс его образования такие энергетические ресурсы, как лактат, пируват, аминокислоты, липиды и т. п. Такой вывод напрашивается при анализе литературных данных, а также собственных исследований, в которых выявилось, что при 40-минутном эфирном наркозе в печени белых мышей содержание гликогена почти не изменяется, а через 2 ч его количество падает почти в три раза по сравнению с нормой (Е. Ф. Иваненко, 1961). Эти результаты совпадают с результатами опытов З. Н. Тупиковой и др. (1960), в которых с помощью изотопов обнаружено, что в более короткие сроки хлоралгидратного наркоза повышается удельная активность гликогена печени. Мышцы в этот период доставляют печени через кровь лактат и пируват, из которых синтезируется гликоген (С. Г. Генес, 1939; С. Г. Генес и др., 1941; З. Н. Тупикова и др., 1960). В первый период эфирного наркоза печень синтезирует углеводы и выделяет глюкозу в кровь, а в более поздние сроки наркоза печень за счет углеводов запасов содействует также гиперлактацидемии и повышению уровня пирувиноградной кислоты в крови (Е. Ф. Иваненко и др., 1942а, 1953, 1954).

Сходные результаты были получены в исследованиях печени зимнеспящих животных. Zimny и Tugone (1957) наблюдали в этом органе у сусликов в начальный период спячки накопление гликогена и падение содержания лактата и пирувата.

Через два года после этой работы появилась в печати другая, свидетельствующая о том, что если в начале зимней спячки в печени у летучих мышей обнаруживается 25-кратное повышение количества гликогена в сравнении с состоянием бодрствования, то через месяц после начала спячки в печени оказывается гликогена втрое меньше и его количество продолжает снижаться после выхода из спячки (Trover, 1959).

Во время наркоза весьма существен временной фактор при обогащении крови углеводами печени. В период глубокого наркоза, вызванного эфиром, хлоралгидратом и т. п., а также при спячке печень отдает в кровь углеводистые метаболиты за счет своих запасов. В начальный период наркоза трата гликогена сочетается с его ресинтезом, поэтому количество гликогена может либо не измениться, либо повыситься по сравнению с нормой.

В справедливости такого заключения мы убедились, выполнив большую серию исследований на белых мышах. Нами было показано (Е. Ф. Иваненко и др., 1961), что в печени этих животных до воздействия эфира содержится 1,5% суммарного гликогена и соотношение между фракциями кислотнорастворимого и связанного (труднорастворимого) составляет соответственно 25—30% и 75—70%.

40-минутный эфирный наркоз почти не изменяет, по сравнению с контролем, количества как общего гликогена, так и отдельных его фракций. Количество сахара и молочной кислоты при этих условиях уменьшается более чем в 2 раза по сравнению с контролем.

2-часовой эфирный наркоз приводит к снижению вдвое по сравнению с контролем содержания общего и обеих фракций гликогена, не изменяя при этом соотношения между фракциями. Количество сахара и молочной кислоты в печени при 2-часовом эфирном наркозе остается почти в такой же степени сниженным, как и при 40-минутном наркозе.

Особый интерес представляют результаты опытов с изотопами, направленных на выяснение интенсивности обмена гликогена в печеночной ткани в условиях возбуждения и торможения. Н. И. Бродская и др. (1962) подчеркнули, что при возбуждении, вызванном коразолом, удельная активность общего гликогена печени снижается за счет его связанной фракции. При наркозе, вызванном у собак внутрибрюшинным введением смеси морфина и хлоралгидрата, наступает значительное возрастание удельной активности общей фракции печеночного гликогена наряду с усиленной тратой этого полисахарида (З. Н. Тупикова и др., 1960).

При хлоралгидратном наркозе отмечено, наряду с тратой печеночного гликогена, значительное снижение в этом органе лактата

и менее значительное — пирувата (З. Н. Тупикова и др., 1966). Перечисленные сдвиги углеводного обмена в печени под влиянием наркоза соответствуют данным о содержании этих веществ в крови (см. гл. 1). Реакция печени на воздействие наркотических средств зависит от их концентрации и сроков действия и, что очень существенно, от наличия в печени запасов углеводов в преднаркотический период.

Справедливость представлений о роли углеводных запасов в организме животного для нормализации процессов, протекающих в печени при наркозе, вытекает из многих фактов. Например, были проведены исследования способности печени животных откладывать гликоген в голодном состоянии и через различные промежутки времени после кормления (Chari — Bitron a. oth., 1960). Оказалось, что печень сытых животных энергичнее откладывает гликоген (главным образом, свободную фракцию), чем печень голодных. Последняя мало содержит гликогена, несмотря на то, что в него интенсивно включается меченая глюкоза. Через 3 ч от начала кормления печень использует C^{14} меченый субстрат для биосинтеза гликогена с большей скоростью, чем печень голодных животных. Следовательно, печень сытых и голодных животных обладает различным уровнем обмена углеводов. Естественно было предположить, что этот вид метаболизма печени в условиях наркоза также должен зависеть от углеводных ресурсов в преднаркотический период.

Исходя из этого, мы попытались проследить влияние углеводной нагрузки на содержание и удельную активность (УА) гликогена печени при эфирном наркозе (Е. Ф. Иваненко и др., 1966).

Согласно полученным результатам в печени бодрствующих голодных крыс в среднем содержится 1,7% гликогена, а у сытых животных 3,3%, т. е. количество гликогена у них возрастает на 88%.

Величины удельной активности гликогена в случае, когда предшественником является C^{14} -глюкоза, оказываются значительно большими в печени бодрствующих сытых крыс, чем голодных животных. При эфирном наркозе в печени обеих групп крыс снижаются содержание и интенсивность обмена (УА) гликогена, но в большей степени это происходит в печени крыс, лишенных достаточных запасов углеводов, и менее значительно в печени животных, получавших углеводы.

Отдельно следует рассмотреть обмен углеводов печени при воздействии барбитуратов. Имеются сведения о том, что под влиянием этих веществ происходит увеличение гликогена в печени (И. А. Лерман, 1943; Г. Ф. Милюшкевич, 1949; К. Н. Груздева, 1956), но встречаются работы, показывающие снижение количества гликогена в печени при этих условиях (Д. С. Калицин и др., 1955).

Как уже было указано, содержание гликогена и молочной кислоты зависит от концентрации мексала и хлоралгидрата и от продолжительности наркотического сна животного (Л. А. Цейт-

лин, 1956). При этом отмечено стимулирующее действие умеренных доз медаинала и хлоралгидрата на накопление гликогена в печени при одновременном снижении содержания молочной кислоты и противоположный эффект от больших доз медаинала. Длительный сон, вызванный гексеналом, не отражается на содержании гликогена печени (Wolles, Phyllips, 1966). Нембутал, как и медаинал, при кратковременном действии увеличивает содержание гликогена (Agid, Mialhe, 1959), одновременно стимулируя гликолиз в печеночной ткани (Andrejew, Rosenberg, 1958). Пентотал через 45 мин также повышает количество гликогена по сравнению с контрольными показателями (Desbals, 1965).

Перечисленные факты позволяют считать, что уровень печеночного гликогена зависит от концентрации, продолжительности действия и от природы средств, вызывающих торможение.

Не лишены противоречий сведения о гликогене печени при действии хлорпромазина, но большинство работ указывают на снижение печеночного гликогена через несколько часов после введения животным аминазина (Р. В. Чаговец и Ц. М. Штутман, 1962, и мн. др.).

В литературе мало затрагивался вопрос о различных фракциях гликогена в печени у белых мышей при действии барбитуратов. Вместе с тем имеются указания на то, что фракции связанного и свободного гликогена отличаются по своим свойствам и что у разных животных в печени соотношение между указанными фракциями гликогена неодинаково. Нами были поставлены опыты по изучению влияния различных концентраций и сроков действия медаинала на содержание общего гликогена и его фракций в печени белых мышей (Е. Ф. Иваненко и др., 1961).

В печени у контрольных мышей связанный гликоген составлял около 78,6% и кислотнорастворимый, или свободный, 21,4%. При 40-минутном медаиновом сне (150 мг/кг) количество общего гликогена мало изменялось, а при трехчасовом сне снижалось до 84,4% от исходных показателей. Как в норме, так и при воздействии медаинала в печени у белых мышей преобладала фракция связанного гликогена над кислотнорастворимым. При 40-минутном медаиновом сне увеличение в печени общего гликогена происходило в основном за счет фракции кислотнорастворимого гликогена, а при 3-часовом медаиновом наркозе наступало уменьшение обеих фракций гликогена, но в большей мере свободного, чем связанного. Следовательно, изменения гликогена под влиянием медаинала касаются в основном легкорастворимой фракции.

Содержание молочной кислоты в печени как при 40-минутном, так и при 3-часовом медаиновом сне, вызванном той же дозой медаинала, уменьшалось более чем вдвое по сравнению с нормой.

Изучалось также влияние длительно-прерывистого медаинового сна на те же показатели углеводного обмена в печени. Первой группе мышей медаинал в дозе 150 мг/кг давался один раз в день в течение 5 суток. Мыши спали 2½—3 ч ежедневно.

Сон был поверхностным и беспокойным. В этом случае в печени у мышей оказалось пониженным, по сравнению с контролем, количество как общего гликогена, так и отдельных его фракций, особенно кислотнорастворимого гликогена.

Ко второй группе были отнесены мыши, которым инъецировался подкожно мелинал дважды в день по 150 мг/кг в течение 5 суток. Спали животные при этом по 3,5—5 ч в сутки. Сон протекал беспокойно, мыши часто просыпались. Содержание молочной кислоты снизилось на 80,8%. Содержание общего гликогена и его фракций в печени также упало по сравнению с контролем, хотя и в несколько меньшей степени, чем в предыдущей группе. Соотношение между фракциями гликогена оставалось близким к контрольным показателям.

В то же время однократное введение большей дозы мелинала оказывает существенное стимулирующее действие на процесс отложения гликогена в печени. Во всех случаях в печени белых мышей преобладает фракция связанного гликогена, но сдвиги в его содержании зависят в основном от изменений в содержании легкоизвлекаемой фракции. Важна не только концентрация барбитурата, но также и длительность его действия. Так, было обнаружено, что кратковременный барбитуратный наркоз не вызывает гипергликемии и гиперлактацемии и не изменяет запасов гликогена в печеночной ткани, длительный непрерывный наркоз истощает запасы гликогена и сильно снижает количество молочной кислоты в печени, а длительно-прерывистый сон оказывает более щадящее действие в сравнении с непрерывно-длительным наркозом.

ВЛИЯНИЕ НАРКОЗА НА АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В УГЛЕВОДНОМ ОБМЕНЕ ПЕЧЕНИ

Сведения об активности ферментов печеночной ткани при наркозе помогут уточнить направление углеводного обмена этого органа. Эфирный наркоз у крыс сопровождается подъемом активности гликогенфосфорилазы А и киназы фосфорилазы печени (Kruase, 1966).

Пентотал *in vitro* оказывает тот же эффект в отношении печеночной гликогенфосфорилазы. Нембутал также активирует этот фермент, но слабее, чем пентотал (Brunner *et al.*, 1965).

Наряду с этим, активность ферментов, дефосфорилирующих глюкозофосфаты, а именно глюкозо-6-фосфатазы, и суммарное действие ферментов, дефосфорилирующих глюкозо-1-фосфат, остаются неизменными в условиях мелиналового сна (Д. С. Калицин, 1956). Снижается количество глюкозо-6-фосфатазы под влиянием хлорпромазина (Samogański *et al.*, 1965). Активность фруктозодифосфатальдотазы, участвующей в гликолизе, в печени и плазме при эфирном наркозе возрастает (Vitolo, 1963). Е. П. Четверикова

Позднее (через $1\frac{1}{2}$ —2 ч), когда запасы гликогена в тканях оказываются в значительной своей части исчерпанными, печень из органа, потребляющего лактат, превращается в орган, отдающий его в кровь и продолжающий выделять глюкозу и пируват. Вероятно, в этот период не только углеводы, а и другие субстраты (ацетат, аминокислоты и т. п.) включаются в печени в процессы преобразований, содействующих участию этого органа в поддержании гипергликемии, гиперлактацидемии и в повышении уровня пирувата крови. Такие эффекты особенно заметны при эфирном наркозе, что, очевидно, является одним из приспособительных механизмов, имеющих большое физиологическое значение (С. Г. Генес, 1947). Достаточные запасы углеводов в печени обеспечивают осуществление таких приспособительных механизмов в эфирном наркозе, как гипергликемия, гиперлактацидемия и повышение уровня пирувата в крови. Следовательно, обогащение организма углеводами перед дачей эфирного наркоза следует считать полезным (об этом подробнее см. в гл. 4).

На основании хотя и противоречивых данных о влиянии барбитуратов на обмен углеводов печени все же можно предположить, что одноразовая дача этих средств либо не изменяет содержания гликогена, несмотря на повышенное его расходование, либо повышает гликогенообразование и накопление гликогена в печени. Большие дозы и длительное применение этих медикаментозных средств приводят к истощению запасов гликогена, а длительно-прерывистый сон, вызванный барбитуратами, сберегает запасы печеночного гликогена, снижая содержание лактата в этом органе. Разные вещества этой группы неодинаково влияют на углеводы печени, при этом существенное значение имеют концентрация и сроки действия барбитуратов.

Эксперименты, полученные от влияния наркоза на активность ферментов печени, подтверждают заключение о том, что большинство наркотиков вызывает в этом органе распад гликогена до глюкозы и частично дальнейшее расщепление этого моносахарида до лактата и пирувата (активность лактатдегидрогеназы при этом повышена). Эти процессы обеспечивают выделение печеную в кровь глюкозы, молочной и пировиноградной кислот, что важно для поддержания соответствующего уровня этих ингредиентов в крови при наркозе. Использование углеводов в энергетических целях в этом случае, по-видимому, снижено в связи с угнетением дыхания, сопряженного с фосфорилированием.

В этой связи очень важной является работа К. Ф. Сорвачева (1956), изучавшего влияние эфирного наркоза на распределение радиоактивного фосфора в печени. Автор пришел к выводу о повышении удельной активности фосфора кислоторастворимой фракции ткани печени на протяжении 4-часового эфирного наркоза. Он объяснил это усилением интенсивности обмена фосфора за счет включения его в цепь обмена гликогена, требующего усиленного поступления неорганического фосфора в печень из крови.

Этому содействует, по мнению автора, увеличение при наркозе проницаемости клеточных стенок. Анализируя полученные данные, автор справедливо допускает, что при наркозе печень переходит на ускоренный анаэробный путь обмена углеводов (гликогенолиз, гликолиз) в условиях повреждения ферментов дыхательного фосфорилирования. Факты, полученные К. Ф. Сорвачевым, согласуются с нашими и литературными данными, согласно которым при эфирном наркозе в печени повышен гликогенолиз, но снижены окисление и степень его сопряжения с фосфорилированием, что содействует выделению печенью в кровь сахара, лактата и пирувата. Автор в своих опытах наблюдал высокую удельную активность фосфора плазмы крови и предположительно объяснил это явление торможением процесса внедрения фосфора в другие органы. Нам удалось показать, что при эфирном наркозе снижается количество гликогена крови, который, очевидно, анаэробным фосфоролитическим путем подвергается превращениям до глюкозы, лактата и пирувата. Таким образом, гликоген печени и крови участвует в создании гипергликемии, гиперлактацидемии и повышении количества пирувата крови при эфирном наркозе.

Глава 3

УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН МОЗГА ПРИ НАРКОЗЕ ПО ДАННЫМ АРТЕРИО-ВЕНОЗНОЙ РАЗНИЦЫ

Факты, описанные в предыдущих главах, дают основание считать, что наркоз влияет на уровень сахара, молочной и пировиноградной кислот в общем токе крови и что эти сдвиги в крови теснейшим образом связаны с метаболизмом самых различных органов, главным из которых является печень. Все сложные реакции организма на действие наркоза осуществляются при непосредственном регуляторном влиянии со стороны ЦНС. При этом метаболизм в самой нервной системе, несомненно, не остается индифферентным по отношению к таким воздействиям, как наркоз.

Среди методов экспериментального подхода к раскрытию обмена веществ мозга особое место отводится методу синусостомии, разработанному Е. С. Лондоном. При использовании этого метода представляется возможность изучать метаболизм мозга в опыте любой продолжительности на одном и том же животном в естественно-физиологических условиях. При осуществлении опыта на синусостомированных собаках кровь берется одновременно из бедренной артерии (притекающая кровь) и из верхнего продольного мозгового синуса (кровь, оттекающая от мозга).

Различие в содержании изучаемых компонентов в крови, притекающей к головному мозгу и оттекающей от него, составляет так называемую артерио-венозную разницу.

В работах Е. С. Лондона (1935а) и Н. П. Кочневой (1938) с убедительностью было показано, что мозг с исключительным

постоянством и больше, чем какой-либо другой орган, потребляет глюкозу крови. В дальнейшем это было подтверждено многочисленными исследователями в опытах на синусостомированных животных (Г. Н. Кассиль и Т. Г. Плотицына, 1936; М. И. Прохорова и др., 1937; Е. Ф. Иваненко и А. О. Войнар, 1942а; Soskin и Levin, 1946; Himwich, 1951; С. В. Захаров, 1952; В. П. Комиссаренко и сотр., 1954; Врба, 1956; Г. Х. Бунятян и сотр., 1954, 1960; Г. С. Хачатрян, 1967, и мн. др.).

В настоящее время мы располагаем результатами многочисленных опытов, ни в одном из которых в нормальных условиях не наблюдали выделения глюкозы мозгом. Всегда мозг задерживает ее из притекающей крови, в среднем в количестве 10—14 мг%. Однако не снимается необходимость определения скорости кровотока в головном мозгу и разработки для этого более простых и доступных методов. Совершенно очевидно, что одновременное определение величины артерио-венозной разницы и степени кровоснабжения мозга сделает данные ангиостомии, так же, как и синусостомии, еще более достоверными.

Для более широкой интерпретации данных синусостомии необходимо проводить в аналогичных условиях исследования химического состава мозговой ткани животных, замороженных жидким воздухом. Весьма плодотворным является применение метода меченых атомов. Сочетание этих методов позволяет более глубоко проникнуть в сущность метаболизма данного органа.

В книге «Избранные труды Е. С. Лондона» (1968) можно увидеть, как много ценного сделано Е. С. Лондоном и его сотрудниками при использовании методов ангио-, синусо- и органостомии.

Ангиостомические анализы школы Е. С. Лондона четко доказали исключительную «жадность» нервной системы к глюкозе. Мозг занимает первое место в ряду органов, интенсивно поглощающих сахар из крови. Мозгом удерживается в среднем 13 мг% сахара из крови, тогда как мышцами только 7,5 мг%, а почками — 5,3 мг% (Е. С. Лондон, 1935а; Н. П. Кочнева, 1938).

В опытах на синусостомированных собаках с учетом скорости кровотока был выявлен более значительный, чем в норме, захват сахара мозгом при пищевом условнорефлекторном возбуждении (Г. С. Хачатрян, 1956; Г. Х. Бунятян и Э. Е. Мхейян, 1961) и при возбуждении, вызванном стрихнином (Г. Н. Кассиль и Т. Г. Плотицына, 1936а), кофеином (З. Н. Тупикова-Казимирова, 1957а).

Противоположный характер изменений артерио-венозной разницы прослежен при торможении. Например, при эфирном, морфийном и хлоралгидратном наркозах мозг меньше удерживал сахар из крови, чем в норме (Г. Н. Кассиль и Т. Г. Плотицына, 1936а), а иногда при эфирном и хлороформном наркозе периоды задержки и выделения сахара сменяли друг друга (Г. Н. Кассиль, 1938). На основании этих опытов был сделан вывод, что потребление мозгом редуцирующих веществ при угнетении ЦНС значительно снижено.

В работах Е. Ф. Иваненко, А. О. Войнар (1942а) и Е. Ф. Иваненко (1954) показано, что у собак без влияния наркоза мозг постоянно задерживает сахар из крови ($-14 \text{ мг}\%$), а под влиянием наркоза удержание сахара снижается при действии эфирно-хлороформной смеси с -14 до $-9,3 \text{ мг}\%$ и под влиянием гексенала до $-10,9 \text{ мг}\%$ (рис. 4 и 5).

З. Н. Тупиковой-Казимировой (1957а, 1957б) и другими обнаружено, что если при возбуждении, вызванном кофеином, мозг энергичнее, чем в норме, потребляет из крови сахар, то в условиях наркоза, вызванного хлоралгидратом, смесью эфира с хлороформом, а также амиталом, артерио-венная разница изменяется в сторону меньшей задержки сахара мозгом, чем в контроле. Наибольший эффект в этом направлении оказывал эфирно-хлороформный наркоз. Существуют и другие убедительные данные о постоянном поступлении сахара в мозг из крови в нормальном состоянии и о снижении этого процесса в условиях наркоза.

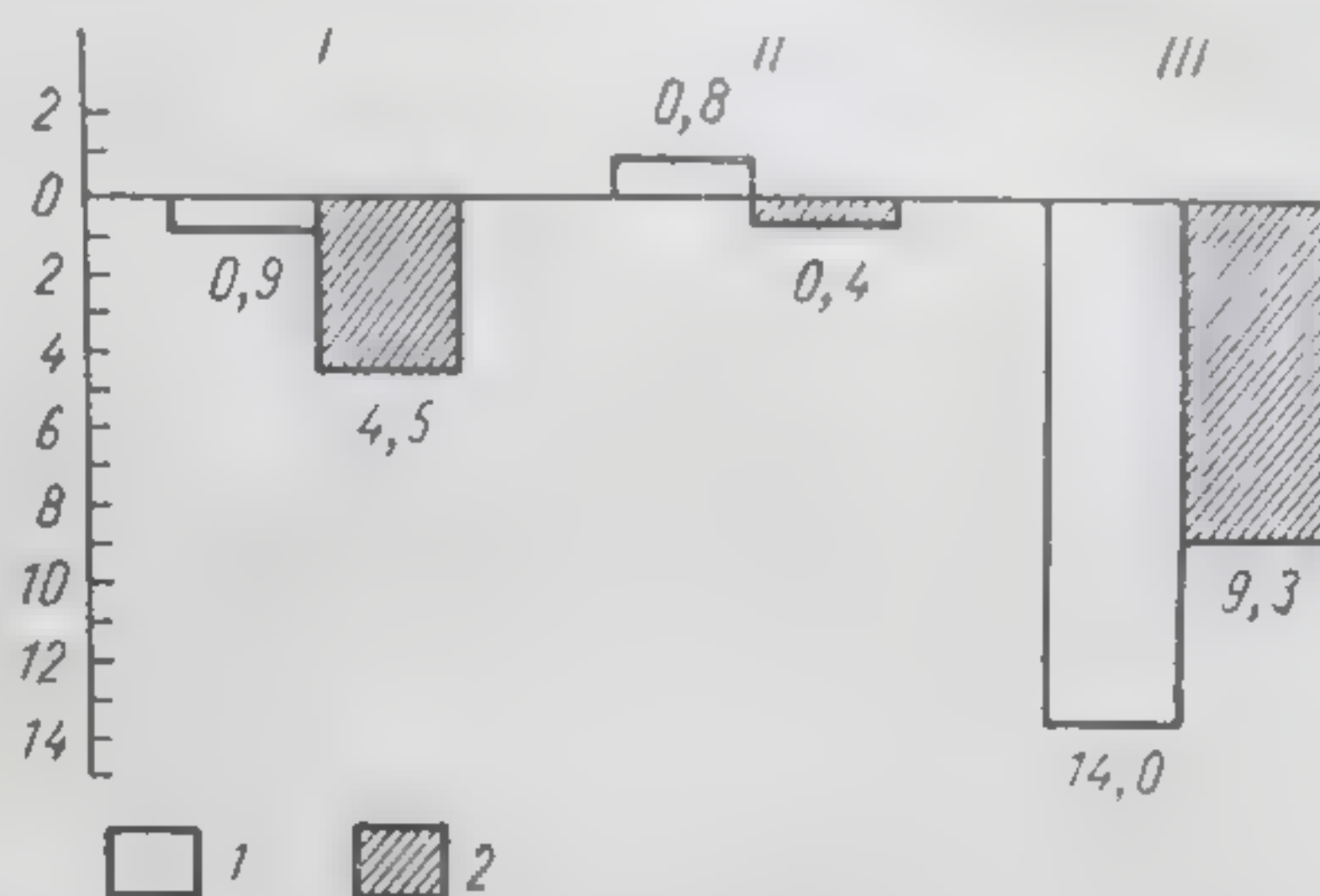


Рис. 4. Влияние смеси эфира с хлороформом на содержание лактата (I), пирувата (II) и глюкозы (III) в мозгу собак по данным артериовенозной разницы (в $\text{мг}\%$).

1 — до наркоза; 2 — смесь эфира с хлороформом.

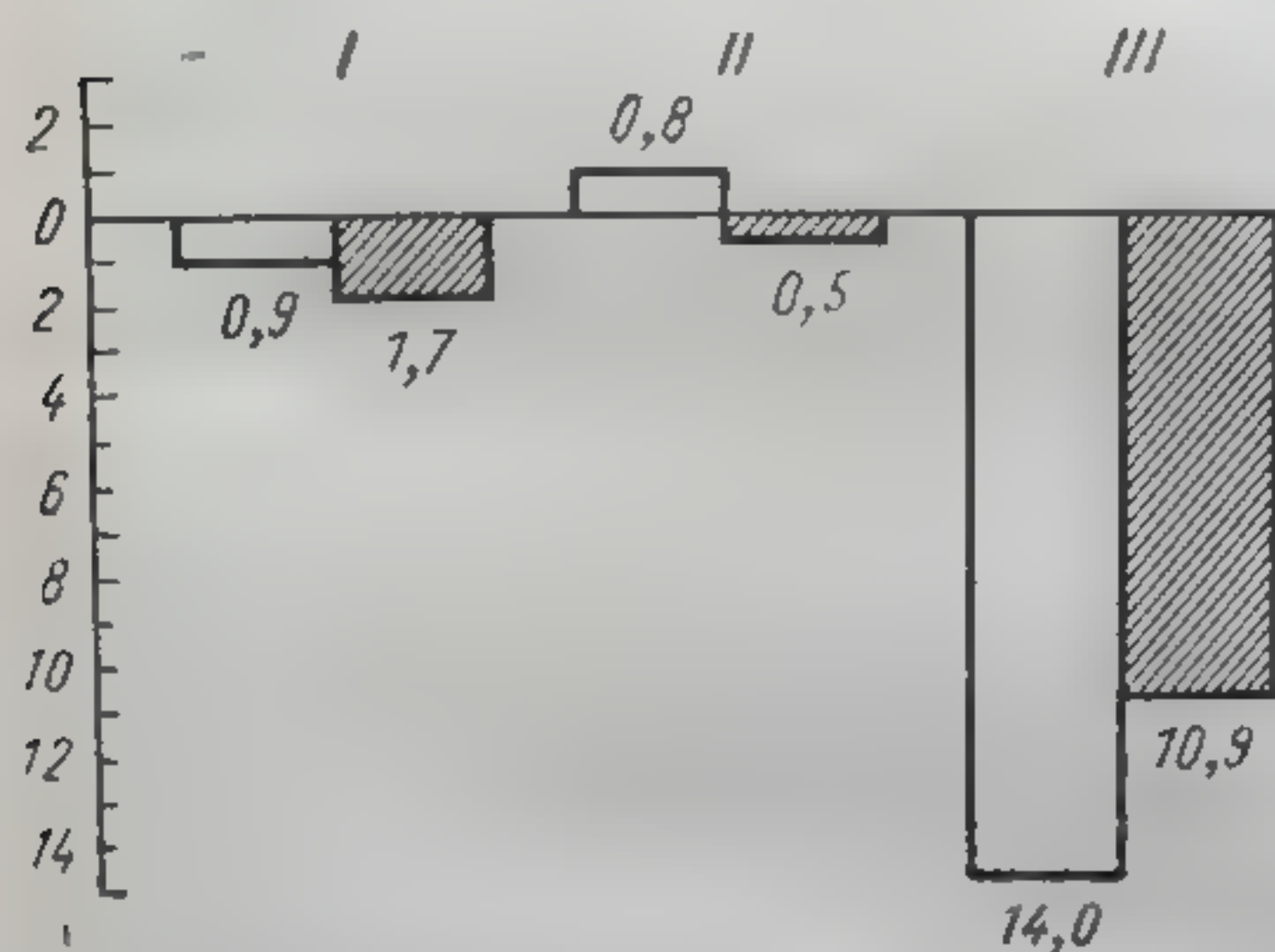


Рис. 5. Влияние гексенала на содержание лактата (I), пирувата (II) и глюкозы (III) в мозгу собак по данным артериовенозной разницы (в $\text{мг}\%$).

1 — до наркоза; 2 — действие гексенала.

Однако Г. Е. Батрак с сотр. (1951), а также С. В. Захаров (1952) не смогли получить таких результатов при действии наркоза. Г. Е. Батрак в ограниченный срок эксперимента провел многократное (12—17-разовое) взятие крови из *v. sinus longitudinalis* собак и обнаружил, что при наркозе, вызванном морфием и смесью морфия с эфиром, задержка сахара мозгом собак чередовалась с отдачей

глюкозы в оттекающую кровь (Г. Е. Батрак, А. З. Фрейдлина, 1955). Такой результат мог появиться в связи с большим количеством уколов в кровеносный сосуд. О возможной ошибке в связи с травмой, наносимой слишком частым взятием крови, предупреждал еще Е. С. Лондон. Интересно то, что в более ранней своей

работе (Г. Е. Батрак и др., 1950, 1951) авторы обнаружили, что под влиянием мидинала смену отрицательного баланса сахара на положительный лишь у собак с низким уровнем сахара в крови, а в группе животных с высоким содержанием глюкозы в крови наблюдали снижение потребления сахара мозгом при воздействии мидинала. Следовательно, противоречия в этом вопросе незначительны и если ими пренебречь, то можно считать, что под влиянием наркоза, несмотря на гипергликемию, снижается задержка сахара мозгом из притекающей к нему крови.

В этой связи большой интерес представляют опыты, поставленные в лаборатории Г. Х. Бунятяна. В них было показано, что в противоположность условнопищевому возбуждению корковое торможение угнетает задержку сахара мозгом (Г. Ф. Бунятян и К. Г. Карагезян, 1954).

Г. С. Хачатрян (1967) продолжил эти исследования и сочетал их с анализом скорости кровотока, при этом получил результаты, указывающие на то, что при пищевом условнорефлекторном возбуждении увеличивается скорость кровотока и, несмотря на это, усиливается удержание сахара мозгом из притекающей крови, а при торможении в условиях замедления скорости кровотока снижается поглощение глюкозы из крови тканями мозга.

При сорокаминутном амиталовом сне ($0,015 \text{ г/кг}$) содержание глюкозы в крови незначительно увеличивается, а артерио-венозная разница (сравнивался состав крови сонной артерии и задней лицевой вены) показывает меньшее поглощение мозгом сахара из крови. Более того, в отдельные фазы действия амитала натрия мозг даже выделяет глюкозу в кровь (Г. С. Хачатрян, 1967).

Результаты, изложенные выше, убеждают в том, что различные виды торможения сопровождаются снижением поступления глюкозы из притекающей крови в головной мозг.

В отношении артерио-венозной разницы для лактата и пирувата мозга имеются не вполне однородные данные.

Еще в 1934 г. в лаборатории Е. С. Лондона (London, Iwanenko, Prochorowa, 1934) на синусостомированных собаках было показано, что в норме (натощак) мозг собаки выделяет в оттекающую кровь пировиноградную кислоту. Этот факт был затем подтвержден в работе, где обнаружено, что мышцы и почки задерживают пируват из крови, а печень, кишечник и мозг выделяют эту кислоту в оттекающую от органа кровь. В 1942 г. были опубликованы сведения о том (см. рис. 4 и 5), что при эфирном и гексеналовом наркозах мозг собаки, судя по артерио-венозной разнице, задерживает из крови пировиноградную кислоту (Е. Ф. Иваненко, А. О. Войнар, 1942а).

Сходные результаты были получены Г. Х. Бунятяном и Г. С. Хачатряном в опытах с определением артерио-венозной разницы. Корковое возбуждение вызывалось действием условного раздражителя, вызывавшего пищевой условный рефлекс, а корковое торможение вызывалось неподкреплением условного рефлекса (уга-

шения) или применением условного тормоза. В этих опытах была обнаружена противоположная направленность в углеводном обмене мозга при возбуждении и торможении (Г. Х. Бунятян, 1952; К. Г. Карагезян, 1954; Г. С. Хачатрян и др., 1956; 1967; Г. Х. Бунятян, Э. Е. Мхейн, 1961). При этом подчеркивалось, что корковое торможение способствует восстановлению содержания в мозгу тех веществ, которые были израсходованы на функции нервной системы. К такому заключению авторы пришли на основании сопоставления данных артерио-венозной разницы сахара и пирувата, поскольку в этих опытах показано, что при торможении наступает уменьшение поступления сахара в мозг и в отдельных опытах отдача сахара мозгом в оттекающую кровь, на фоне повышенного поступления в мозг пирувата. Примечательно то, что при торможении, в отличие от мышц, мозг энергичнее задерживает пируват из крови в условиях сниженной скорости кровотока (Г. С. Хачатрян, 1956, 1967). Сходные результаты отмечены автором при торможении в сочетании с сахарной нагрузкой. В этом случае также уменьшается артерио-венозная разница для сахара (снижается его потребление) и увеличивается для пирувата мозга (усиленно задерживается мозгом).

После 40-минутного амиталового сна ($0,015 \text{ г/кг}$), когда в крови отмечается гипергликемия, гиперлактацидемия и возросшее количество пирувата, мозг интенсивнее забирает из крови лактат и пируват и снижает удержание сахара, а в отдельные сроки даже выделяет его в оттекающую кровь (Г. С. Хачатрян, 1967). Молочная кислота в норме, как показал еще в 1931 г. А. М. Дубинский, выделяется мозгом в кровь (артерио-венозная разница около $+1,0 \text{ мг\%}$).

По сведениям, опубликованным Н. Н. Блохиным (1951), эта величина варьирует от $+1$ до $+3 \text{ мг\%}$, что согласуется с результатами экспериментов Г. С. Хачатряна (1967), показавших выделение лактата. Согласно его данным эта величина варьирует от $+0,5$ до $+1,16 \text{ мг\%}$.

Нами проведено большое количество определений молочной кислоты в крови, притекающей к мозгу собаки и оттекающей от него, и получены неоднозначные результаты, показавшие в норме в среднем $-0,9 \text{ мг\%}$ лактата (Е. Ф. Иваненко, А. О. Войнар, 1942а; Е. Ф. Иваненко, 1954). В более поздних исследованиях М. И. Прохоровой (1954) также не получено четких результатов, касающихся артерио-венозной разницы лактата, и показана в норме средняя величина, равная $\pm 1,0 \text{ мг\%}$. Исследования С. Б. Захарова (1952), указывающего на преобладание положительного баланса лактата для нервной ткани, подтверждают эти данные. Некоторые авторы еще в начале нынешнего столетия в опытах *in vitro* и *in vivo* отметили интенсивное использование лактата мозгом.

Правда, Stone (1938) возражал против такой возможности в опытах *in vitro*, в то время как в опытах на собаках *in vivo*

всегда обнаруживалась задержка мозгом из крови лактата (В. П. Комиссаренко и сотр., 1954).

Под влиянием эфирно-хлороформного наркоза («нарк. смесь») на фоне гиперлактацидемии и повышенного количества пирувата в крови мозг в $4\frac{1}{2}$ раза интенсивнее удерживает лактат из притекающей крови и, как уже указывалось, значительно потребляет пируват (см. рис. 4). Гексенал также стимулирует удержание мозгом из крови лактата и пирувата (см. рис. 5), но в меньшей степени, чем серный эфир и хлороформ (Е. Ф. Иваненко и А. О. Войнар, 1942а; Е. Ф. Иваненко, 1954).

Близкие к этим результаты были получены в лаборатории Г. Х. Бунятына. Так, Г. С. Хачатряном (1967) было найдено, что в норме мозг собаки удерживал из крови сахар и пируват и выделял в кровь молочную кислоту, а через 20 мин амиталового сна усиливалась задержка мозгом пирувата и вместо выделения в кровь лактата происходило его удержание из притекающей крови во время сна. Причем интенсивный захват мозгом сахара из крови в норме сменялся менее интенсивным и даже выделением глюкозы в оттекающую кровь при амиталовом сне.

Резюмируя кратко материал, касающийся углеводного обмена мозга при наркозе, полученный в опытах с анализом состава притекающей к мозгу и оттекающей от него крови, следует указать на то, что при наркозе мозг на фоне гипергликемии, гиперлактацидемии и повышенного количества пирувата в крови снижает потребление сахара из притекающей крови, но усиливает удержание из нее лактата и пирувата.

Полнее раскрывается обмен углеводов в нервной ткани при наркозе, если данные, полученные на основании изучения артериовенозной разницы, согласуются с теми, которые выявлены при анализе самой ткани. Рассмотрение этого вопроса и явится содержанием следующей главы.

Глава 4

ОБМЕН УГЛЕВОДОВ ТКАНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ НАРКОЗЕ

САХАР МОЗГА ПРИ НАРКОЗЕ

Поскольку мозг жадно удерживает сахар из притекающей крови, очень долго существовало мнение, что этот орган не имеет собственных источников углеводов, используя сахар крови. Этот взгляд был поколеблен работами А. В. Палладина и сотрудников, показавшими наличие в мозгу специфической фосфатазы, расщепляющей глюкозо-1-фосфат на глюкозу и фосфорную кислоту и тем самым утвердившими наличие в мозгу процессов образования глюкозы. В экспериментах на животных показано наличие глюкозы в нервной ткани: 46 мг% в больших полуша-

риях мозга мышей (Е. Ф. Иваненко, А. О. Войнар, 1942; Е. Ф. Иваненко, 1953), 42 мг% в больших полушариях мозга крыс (В. Б. Троицкая, 1953; З. Н. Тупикова, 1957а).

Путем хроматографического разделения углеводов удалось определить содержание свободной глюкозы в мозгу крыс в количестве 0,46 мкмоль/г свежей ткани (Geu, 1956) и в мозгу у собак 0,43—0,62 мкмоль/г (Г. С. Хачатрян, 1964, 1967).

Тот факт, что мозг энергично потребляет глюкозу и чувствителен к низкому содержанию сахара в крови, свидетельствует о том, что сахар в нервной ткани играет далеко не второстепенную роль. Даже в устаревшей сводке по данному вопросу (Winterstein, 1934) имеются указания на то, что в течение 24 ч 1 г нервной ткани потребляет 3,6—4,8 мг глюкозы и что этот сахар в мозгу подвергается интенсивным превращениям.

В настоящее время нет сомнений в том, что роль глюкозы в энергетических тратах мозга очень велика (Himwich, 1951; Elliott a. oth., 1956).

М. И. Прохорова (1954, 1960) с учетом объема протекающей крови через 100 г ткани мозга (60—70 мл в минуту) и удержания из крови глюкозы (9—11 мг%) рассчитала, что количество потребляемой мозгом глюкозы в 1 ч равно 320—460 мг и это составляет 1,3—1,9 ккал. У собаки энергетические траты мозга составляют 6—8% от трат всего организма, а вес мозга равен всего лишь 0,5—0,8% от веса животного. Следовательно, мозг черпает энергию за счет глюкозы значительно интенсивнее, чем другие органы и ткани.

Показано, что митохондрии мозга мышей способны окислять в аэробных условиях, помимо компонентов лимоннокислого цикла, также глюкозу, гликоген и фосфорилированные продукты их неполного распада. Имеется указание на то, что спинной мозг лягушки в присутствии кислорода интенсивно потребляет углеводы, но в покое меньше, чем при электрическом раздражении (Winterstein, 1934). При местном и рефлекторном раздражении моторно-сенсорных центров обнаружено значительное падение содержания сахара в зоне возбуждения, особенно в момент эпилептического приступа. В то же время одни авторы при действии электрического тока не получили снижения содержания гликогена и сахара в мозгу, а другие при таком же воздействии на организм зафиксировали нарастание содержания сахара в мозгу и объяснили этот эффект гипергликемией и усиленным потреблением сахара мозгом при возбуждении, вызванном электрическим током. Г. С. Хачатрян (1964, 1967) в своих опытах также констатировал при пищевом возбуждении повышение уровня глюкозы в крови на 2,3 мг%, но несмотря на это повышенного содержания свободной глюкозы в мозгу не наблюдал. Больше того, в его опытах отмечалось незначительное, но достоверное снижение содержания свободной глюкозы в мозгу по сравнению с исходным уровнем. Следовательно, при пищевом возбуждении гипергликемия сопровождается

усиленным поступлением глюкозы в мозг и незначительным изменением количества глюкозы в нервной ткани.

При возбуждении, вызванном различными фармакологическими средствами, происходит почти то же самое. Несмотря на гипергликемию, при возбуждении, вызванном кофеином, в мозге не возрастает содержания глюкозы (З. Н. Тупикова, 1957а). Это в какой-то мере перекликается с результатами экспериментов Г. С. Хачатряна и более поздними работами М. И. Прохорова и З. Н. Тупиковой (1959), в которых проведено сопоставление данных артерио-венозной разницы с анализом содержания сахара в нервной ткани. Тот факт, что мозг при возбуждении усиливает удержание сахара из крови и не накапливает его, позволил авторам предположить, что в этом состоянии в мозгу усилен распад глюкозы.

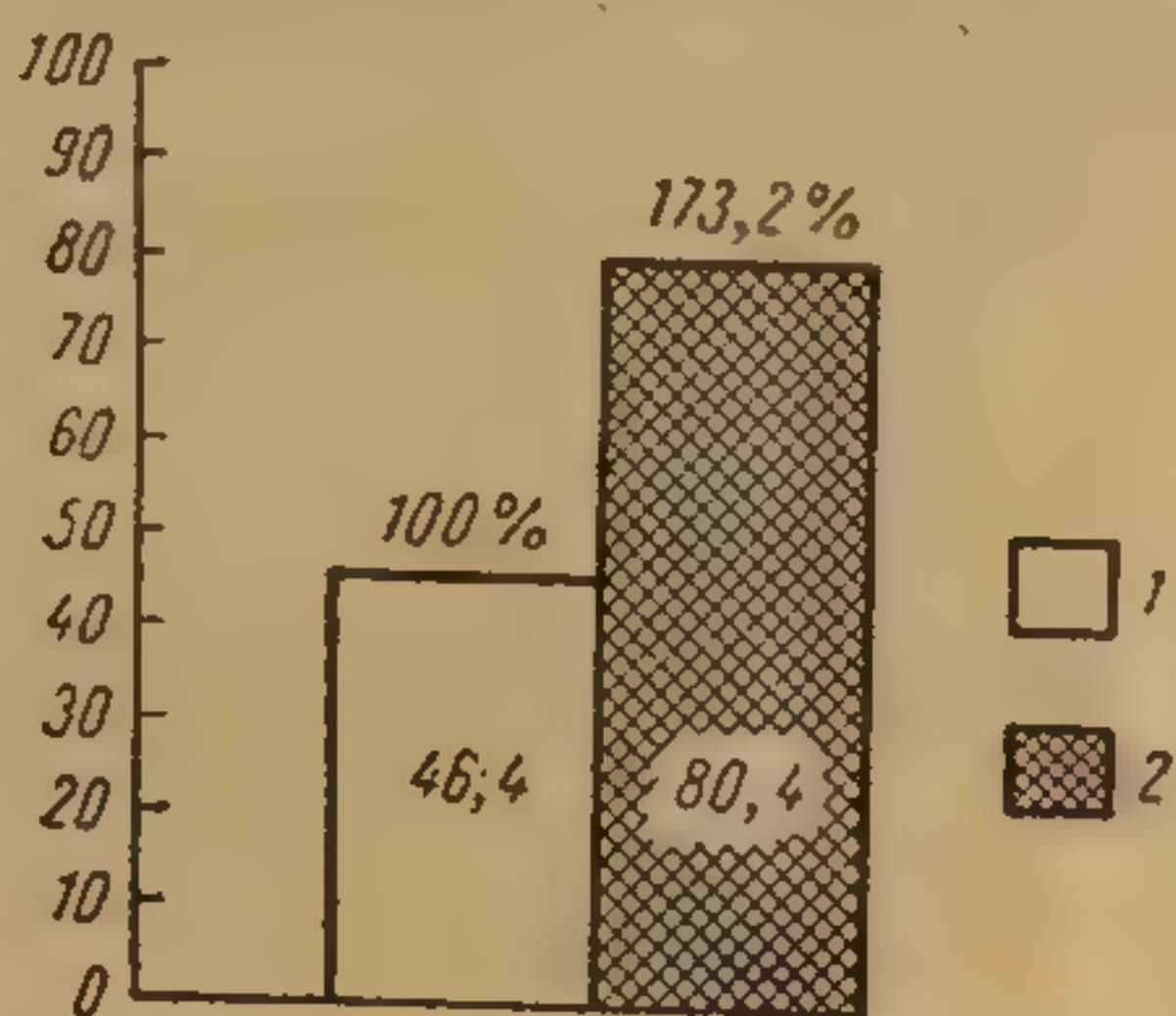


Рис. 6. Влияние наркоза на содержание глюкозы в ткани мозга (в мг%).

1 — до наркоза; 2 — при наркозе.

Другой случай такого рода описан Г. Е. Владимировым и Л. Н. Рубель (1957). В их экспериментах отмечена повышенная скорость обмена фосфора глюкозо-6-фосфатов в возбужденном мозге и сниженная в период сна, вызванного амиталом натрия.

Из этой работы вытекает, что если возбуждение сопряжено с катаболическим превращением глюкозы в мозгу, то торможение — с угнетением этого процесса.

В этом плане интересны работы З. Н. Тупиковой-Казимировой (1957б) и М. И. Прохоровой и З. Н. Тупиковой-Казимировой (1957), в которых показано в мозгу при хлоралгидратном и амиталовом сне возрастание (по сравнению с контролем) количества и удельной активности глюкозы. Об этом же свидетельствуют и наши ранее полученные данные (Е. Ф. Иваненко, А. О. Войнар, 1942; Е. Ф. Иваненко, 1953, 1954), из которых следует, что в норме в мозгу у собак содержится 46,4 мг% сахара и, если принять это количество за 100%, то в условиях эфирно-хлороформного наркоза количество сахара возрастает до 173% (рис. 6).

Опыты, поставленные нами с целью выявления действия травмы, нанесенной животному в ходе эксперимента, показали, что она не только не увеличивает, а даже снижает содержание глюкозы в нервной ткани (Е. Ф. Иваненко, 1954). Следовательно, несмотря на снижение содержания глюкозы в связи с травмой, а также на менее интенсивное удержание ее нервной тканью при наркозе в мозгу накапливается эндогенная глюкоза. При корковом торможении также повышается содержание свободной глюкозы в мозгу (Г. С. Хачатрян, 1964, 1967), в условиях пониженного поглощения глюкозы мозгом.

Как уже указывалось (Г. С. Хачатрян), при возбуждении усиливается распад углеводов. Поэтому на основании своих опытов автор сделал заключение о противоположном характере обмена глюкозы при возбуждении и торможении.

Особого внимания заслуживают результаты исследований с изотопами. Эксперименты такого рода были выполнены М. И. Прохоровой и З. Н. Тупиковой (1957), которыми изучался углеводный и газовый обмен мозга при возбуждении, вызванном кофеином и фенамином, и в условиях торможения, вызванного хлоралгидратом и комбинацией морфия с эфиром. Эти данные согласуются с данными об усилении задержки сахара мозгом из крови при возбуждении ЦНС и о снижении потребления сахара при наркотическом сне.

С помощью введения глюкозы, меченной по углероду (C^{14}) и анализа радиоактивности выдыхаемого углекислого газа, авторы этой работы убедились в том, что в норме введенная радиоактивная глюкоза начинает окисляться примерно через 30—40 мин после ее введения, достигая максимума через 60 мин. При возбуждении утилизация введенной глюкозы наступает на 20 мин раньше, а при наркозе удельная активность (УА) глюкозы возрастает в $1\frac{1}{2}$ раза, и это сочетается со снижением в 3 раза УА, выдыхаемого $^{14}CO_2$.

Таким образом, опыты в различной модификации свидетельствуют о торможении процессов распада и о накоплении глюкозы в мозгу при наркозе. Описанное в литературе снижение содержания глюкозо-6-фосфата в нервной ткани при воздействии на организм фенobarбитала и хлорпромазина (Geu a. oth., 1965) также подтверждает, что при наркозе распад глюкозы угнетен и усилено ее образование. Можно считать правомерным заключение о том, что при возбуждении усилена трата глюкозы и потому ее количество в мозгу снижается, а при наркозе, наоборот, содержание глюкозы увеличивается, по-видимому, в связи с угнетением утилизации и усилением эндогенного образования этого вещества.

ЛАКТАТ И ПИРУВАТ МОЗГА ПРИ ВОЗБУЖДЕНИИ И ТОРМОЖЕНИИ

Молочная кислота впервые была обнаружена в мозгу Vibra (1854). Благодаря усовершенствованию методов определения лактата и постановки эксперимента позднее удалось точнее определить количество молочной кислоты в ткани мозга. Сейчас ведутся многочисленные исследования в этом направлении, но нельзя сказать, что они согласуются между собой и раскрывают полностью вопрос о ее количестве, источниках появления и роли в мозгу животных и человека.

Ряд исследователей наблюдали в мозгу образование молочной кислоты из гексозодифосфата и гексозомонофосфата, а также на срезах мозга находили, что образование молочной кислоты

возможно из пирувата, глицерофосфата и гликогена. Было установлено, что количество молочной кислоты, образовавшейся в процессе автолиза мозга, соответствует сумме падения количества глюкозы и гликозы в мозгу (Kerr and Chantus, 1937). Некоторые утверждали, что, по аналогии с мышцей, главным источником молочной кислоты в мозгу является гликоген. Loebel (1925) утверждал, что в анаэробных условиях источниками образования молочной кислоты являются глюкоза, манноза и их фосфорные производные, а, по мнению Soskin и Levine (1946), единственным источником продуцирования лактата в мозгу является пируват.

Приведенные далеко не полные сведения, появившиеся до середины нашего столетия, создали кажущиеся противоречия в вопросе об источниках образования в мозгу молочной кислоты. В действительности противоречий нет. Все перечисленные вещества могут принять участие в образовании молочной кислоты, но через пировиноградную кислоту, которая является продуктом, способным при восстановлении превратиться в лактат. Издавна известно, что молочная кислота может появляться в мозгу в процессе анаэробного и аэробного гликолиза и расщепиться дальше в мозговой ткани окислительным путем до CO_2 и H_2O , либо превратиться в гликоген.

Многие факты, касающиеся процессов, связанных с молочной кислотой в мозгу, полученные в начале 30-х годов нашего века, не потеряли своего значения и по сей день. Действительно, в головном мозгу хорошо представлен гликогенолиз, а также анаэробный и аэробный гликолиз. Позднее эти вопросы нашли свое развитие и уточнение в исследованиях многих авторов.

Изучалась возможность образования молочной кислоты в изолированной мозговой ткани из различных субстратов среды. При этом было установлено, что скорость образования лактата из глюкозы тканью головного мозга человека *in vitro* сходна со скоростью, определяемой *in vivo* по данным артерио-венозной разницы (Мак-Ильвейн, 1962). И в том, и в другом случае 15—20% глюкозы, потребляемой мозгом, превращается в молочную кислоту, а остальная окисляется до CO_2 и H_2O .

Подтвержден и тот факт, что в мозгу интенсивное дыхание сочетается с усиленным образованием молочной кислоты. В связи с интенсивным дыханием и гликолизом в аэробных условиях происходит увеличение потребления глюкозы мозгом при сохранении обычной скорости образования молочной кислоты (100 мкмоль/ч/г). Аэробный гликолиз стимулируется ионами K , Na , солями аммония и пр.

Существует параллелизм между интенсивностью аэробного гликолиза и функциональной активностью мозга, но интимный механизм этой связи еще не полностью раскрыт.

В анаэробных условиях усиливается образование и накопление лактата, а это в свою очередь увеличивает скорость потребления глюкозы. Если в аэробных условиях глюкоза потребляется

в количестве 20 мкмоль/ч на 1 г ткани, то в анаэробных — 50 мкмоль/час/г. В аэробных условиях процессы использования глюкозы носят более экономный характер, поскольку в этом случае выход АТФ в 19 раз выше, а потребность в глюкозе для энергетических целей в присутствии кислорода ниже, чем без него.

В литературе встречается большой разницей в сведениях о содержании молочной кислоты в головном мозгу. Противоречивые сведения в значительной степени связаны с несовершенством методов умерщвления животных, взятия ткани, ее обработки и т. п.

В условиях быстрого замораживания ткани или погружения целиком животного в жидкий воздух определяется минимальное количество молочной кислоты, а именно, $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{5}$ величин, считавшихся прежде нормальными. В этой связи небезынтересны данные, полученные на бодрствующих и спящих сусликах, в мозгу которых определялась молочная кислота сразу после взятия ткани и после ее замораживания в жидком воздухе (Д. Л. Фердман и П. Д. Дворникова, 1940). У бодрствующих сусликов без замораживания в жидком воздухе (*in situ*) под влиянием травмы без влияния наркоза авторам удалось определить в мозгу 112,8 мг% молочной кислоты, под наркозом при тех же условиях — 79,6 мг%; у спящих сусликов без замораживания (*in situ*) в мозгу оказалось 49,9 мг%, а у спящих животных в условиях замораживания — всего 27,0 мг% лактата.

Mark с сотр. (1968) проследили влияние травмы на содержание лактата в мозгу и убедились в том, что если отсеченную голову немедленно погрузить в жидкий азот, в мозгу определяется количество накопившегося лактата, соответствующее убыли глюкозы. Если между отсечением головы и погружением ее в жидкий азот проходит 45 сек, получаются завышенные результаты. Авторы подчеркивают необходимость учета быстрых посмертных изменений при анализе компонентов углеводного обмена в головном мозгу.

Разные ученые проводили свои исследования в различных условиях, поэтому результаты их экспериментов сильно варьируют даже для одного и того же вида животных. Иллюстрацией к сказанному является табл. 1.

Регуляция процессов аэробного и анаэробного превращения углеводов мозга до молочной кислоты зависит от многих факторов, важнейшими из которых считаются: различные производные адениловой кислоты, угнетение гликолиза кислородом, соотношение окисленной и восстановленной форм пиридиновых коферментов, количество свободных сульфгидрильных групп (В. А. Энгельгард, 1945, 1947). Весьма существенны также индукция или репрессия биосинтеза ферментов гликолиза и дыхания, активность АТФ-азы, уровень рН и ионный состав среды и т. п. Эти, как и другие факторы, влияют на функцию мозга, от которой в свою очередь зависит обмен веществ и количество лактата в нервной ткани.

ТАБЛИЦА 1

Содержание лактата в головном мозгу по данным
различных авторов

Вид животных	Количество молочной кислоты, мг%	Авторы
Собака	22,3	Avery, Kerr a. Chantus (1935)
»	51,8—65,7	Haldi (1932) — цит. по Е. А. Владимировой (1939)
»	72,3	Mc Cinty a. Cesell (1925)
»	249,0	Meyer (1935)
Кролики	15,3	Avery a. oth. (1932)
»	47,5	Haldy a. oth. (1932) — цит. Е. А. Владимировой (1938)
»	53—75	Е. Ф. Иваненко (1954)
»	64,0	Jungemann a. Kimmelstiel (1929)
»	71,5	Maruyama a. Hirotooshi (1932)
»	114—184	З. С. Гершеневич и А. А. Кричевская (1950)
Мыши	14,0	В. В. Троицкая (1953)
»	17,3	Г. Я. Городисская и др. (1937)
»	18,9	Stone (1938); Richter a. Dawson (1948)
»	41,5	Е. А. Владимирова (1939)
»	61,0	Е. Ф. Иваненко (1954)
»	67,0	Holmes (1932)
Крысы	17,0	В. Н. Тупикова (1965)
»	41,1	Е. А. Владимирова (1939)
»	67,0	А. В. Палладин (1952)
»	161,3	З. С. Гершеневич и А. А. Кричевская (1950)

Известно, что предшественником лактата является пируват. В аэробных условиях пировиноградная кислота окисляется в ЦТК и таким образом участвует в образовании большого количества АТФ. При недостатке кислорода пируват нервной ткани под влиянием активной лактатдегидрогеназы превращается в молочную кислоту. Взаимопревращение этих кислот составляет один из важнейших процессов. Поэтому представляет интерес совместное рассмотрение данных, касающихся содержания молочной и пировиноградной кислот в мозгу при возбуждении и торможении.

Е. А. Владимирова (1939) в весьма убедительных экспериментах, когда молочная кислота определялась в мозгу животного после погружения его в жидкий воздух, следовательно, в условиях моментальной приостановки химических процессов, определила в норме в мозгу крыс 41,0 мг% молочной кислоты. Под влиянием камфоры количество лактата возрастало в период второго приступа до 64,6 мг%, а третьего — до 71 мг%. Стрихнин, судя по результатам ее опытов, также приводил к увеличению в мозгу количества молочной кислоты до 52,7 мг%.

Stone (1938) в аналогичных экспериментах получил сходные результаты, согласно которым при возбуждении, вызванном нико-

тином и пикротоксином, в мозгу происходит нарастание лактата вдвое против нормы, а от судорог, вызванных метразолом, до 26,1 мг% вместо 18,9 мг% в контроле. Эти сдвиги наблюдались независимо от пола и веса мышей. Голод, изменяющий уровень лактата в других органах, мало сказывался на содержании молочной кислоты мозга.

Следует обратить внимание на указания Е. А. Владимировой (1939) и Stone (1938), что в период мышечного напряжения животного в его мозгу накапливается молочная кислота не за счет перехода лактата в мозг из крови, а за счет собственного углеводного метаболизма.

Авторы считают, что эти процессы обуславливают функциональную активность мозга. Интересно, что накопление молочной кислоты в данном случае происходит вопреки возросшей интенсивности окислительных процессов в этом органе. Примечательно и то, что в период судорог, вызванных камфорой, содержание молочной кислоты в мозгу выше, чем во время пауз между ними, хотя и в последнем случае количество лактата повышено по сравнению с контролем.

Позднее аналогичный эффект был отмечен при действии кордиамина (А. В. Палладин, 1952, 1965; З. Н. Тупикова, 1957а). При безусловном и условно-рефлекторном возбуждении в мозгу также увеличивается количество лактата и пирувата (В. Б. Троицкая, 1953).

В норме в мозгу автором обнаружено 1,67 мг% пировиноградной кислоты, что соответствует данным Klein и Ostern (1947). При возбуждении ЦНС в течение 25 сек это количество мало изменилось, а через 60 сек — возросло на 20% при безусловном и на 35% при условнорефлекторном возбуждении. Все перечисленные факты указывают на возрастание количества молочной и пировиноградной кислот в мозгу при возбуждении.

Что касается содержания этих кислот при наркозе, то прежде по этому вопросу имелись довольно противоречивые сведения. Многие авторы придерживались того взгляда, что наркотики специфически тормозят часть энзимной системы, связанной с окислением лактата и пирувата, а поэтому данные вещества накапливаются в мозгу при анестезии (Loebel, 1925; Myerson, Halloran, 1930; Guastel, 1939).

Эти представления были опровергнуты работами Е. А. Владимировой (1939) и Stone (1938), когда молочная кислота определялась в условиях моментального погружения мозга в жидкий воздух с целью исключения посмертного образования молочной кислоты. В таких условиях эксперимента при амиталовом наркозе (0,1—0,15 мл 5% р-ра) зафиксировано снижение количества молочной кислоты в мозгу, которое начиналось сразу после стадии возбуждения (Stone, 1938). Сочетание камфоры и уретана обеспечивало падение количества лактата до 43 мг% вместо 64—70 мг% без уретана (Е. А. Владимирова, 1939). Введение бромид-

стого натрия вызывало снижение лактата в этой ткани с 10 до 32,6 мг%. При наркотическом сне, вызванном хлоралгидратом и эфиром в сочетании с морфием, в ткани мозга также наблюдалось, наряду со значительным увеличением количества гликогена и глюкозы, уменьшение содержания молочной кислоты (З. И. Тупикова-Казимирова, 19576).

При эфирном наркозе найдено значительное снижение количества лактата в мозгу белых мышей, которое наступало несколько позднее, чем при других видах наркоза (Е. А. Владимирова, 1939).

Нам удалось показать потерю не только лактата, но и пирувата в больших полушариях головного мозга собак и кроликов при 1—1½-часовом эфирно-хлороформном наркозе (Е. Ф. Иваненко, 1954, 1956). В опытах на одном и том же животном путем сравнения влияния травмы при взятии ткани без наркоза и под влиянием эфирного наркоза было выявлено, что травма сама по себе (без наркоза) повышала почти вдвое количество лактата и пирувата в мозгу, а эфирный наркоз при такой же травме значительно снижал содержание обеих кислот даже по сравнению с нормой.

Во время длительного четырехдневного медикаментозного сна, вызванного мединалом (150—125 мг/кг), также происходило снижение в мозгу молочной и пировиноградной кислот (Е. Ф. Иваненко, 1956).

При условнопищевом возбуждении обнаружено в мозгу белых крыс нарастание пирувата и в еще большей мере — лактата, а в условиях коркового торможения установлен противоположный характер сдвигов, а именно значительное снижение содержания лактата и пирувата в нервной ткани (Г. С. Хачатрян, 1967).

В работах отмечалось, что при наркотическом сне гликолитическая активность мозга не снижалась, вместе с тем падало по сравнению с нормой количество молочной кислоты (А. В. Палладин, 1965).

Во время спячки, когда функции нервной системы заторможены, Д. Л. Фердман и сотрудники наблюдали падение количества молочной кислоты в мозгу и накопление ее под влиянием травмы (Д. Л. Фердман и П. Д. Дворникова, 1940, и др.).

Вскоре после введения повышенных доз мединала (400 мг/кг) обнаружено некоторое нарастание в коре головного мозга содержания неорганического фосфора и молочной кислоты, а через некоторое время эти показатели снизились (М. И. Кондрашова и К. И. Страцицкий, 1959).

При действии люминала происходило снижение содержания пирувата в мозговой ткани крыс (Oegiu, 1958), а под влиянием хлорпромазина, несмотря на снижение потребления кислорода, наступало уменьшение количества лактата (Larsson, 1961).

На основании перечисленных фактов легко убедиться в том, что если при возбуждении и травме в мозгу накапливаются молоч-

ная и пировиноградная кислоты, то при торможении, вызванном различными средствами, нервная ткань, несмотря на удержание из крови лактата и пирувата, теряет эти кислоты и вместо них появляется в большем по сравнению с нормой количестве эндогенная глюкоза.

СОДЕРЖАНИЕ И ИНТЕНСИВНОСТЬ ОБМЕНА ОБЩЕГО ГЛИКОГЕНА И ЕГО ФРАКЦИЙ В МОЗГУ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СОСТОЯНИЯХ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

СОСТОЯНИЕ ГЛИКОГЕНА В ЖИВОТНЫХ ТКАНЯХ

Гликогена в мозгу содержится всего 70—130 мг% (Kerr a. Chanthus, 1937; Kerr, 1938; Soskin a. Levine, 1946), т. е. в 8—10 раз меньше, чем в мышце, и в 25—30 раз меньше, чем в печени. Тем не менее, наличие в мозгу гликогенфосфорилазы, амилазы, гликогенсинтетазы и других ферментов, участвующих в обмене гликогена, а также изменение их активности при различных функциональных состояниях организма свидетельствуют о том, что гликоген является не только структурным компонентом, но играет важную роль в энергетическом и субстратном балансе мозга.

В настоящее время хорошо изучены все стадии распада и синтеза глюкозы и гликогена, ферментные системы, действующие на различных этапах, а также энергетика этих процессов (Г. Е. Владимиров, 1957; А. И. Колотилова, 1957; Axelrod, 1960; Кориберг, 1964; А. В. Палладин, 1965; Г. С. Хачатрян, 1967; Хареккер, Хайят, 1961; Boutros, Azmy, 1962; С. Е. Северин, 1962а, б, в; Le Roy, Torper, 1963; Rapoport, 1964; Стейси, Баркер, 1965; И. Ф. Сейц, 1965; В. П. Скулачев, 1969, и др.). Вместе с тем, неясен вопрос о фракциях гликогена вообще и в мозгу при наркозе в частности.

В сороковых годах считалось, что в печени распад гликогена происходит исключительно фосфоролитическим путем. Однако для нормальной печени стали известны как фосфоролиз, так и амилолиз (А. П. Петрова, 1965; А. В. Палладин, 1965, и др.).

В изучении этой проблемы большую роль сыграли исследования с применением метода изотопной индикации. Buchanan и Hastings (1946) сообщили о включении C^{14} в гликоген печени голых крыс после инъекции $C^{14}O_2$, а Stetten и Stetten (1954) показали, что прочно связанный дейтерий оказывается в гликогене печени и скелетных мышц крыс после обогащения их тканевых жидкостей дейтерием. Эти данные были использованы при установлении скорости обновления (биологической «полужизни») гликогена в этих тканях животных. Они свидетельствуют о том, что период полураспада у нормальных крыс составляет для гликогена печени 1 день, а для мышечного гликогена — около 4 дней.

М. Stetten и D. Stetten (1954) выделили гликоген печени к... через 3—48 ч после одноразового введения C^{14} -глюкозы и при расщеплении β -амилазой каждой полученной пробы определяли радиоактивность гликогена и полученных из него декстринов, мальтозы. Оказалось, что через 12 ч после введения изотопной декстрина обладал более низкой удельной активностью, чем мальтоза. Следовательно, нередуцирующая периферическая часть молекулы гликогена метаболически наиболее реактивная и глюкозные единицы медленнее включаются в центральную часть молекулы, представленную лимитдекстрином. Аналогичные результаты сообщались также Cori и Larner (1951) и А. С. Степаненко (1956). Полученные факты явились подтверждением неомогенности гликогена.

Stetten и Stetten (1954) обнаружили, что во всех пробах гликогена печени самая высокая удельная активность связана с самым низким молекулярным весом, а фракции, содержащие крупные молекулы, всегда оказывались менее радиоактивными. В гликогене мышц прослеживалась обратная картина, а именно, фракции наибольшего молекулярного веса обладали наибольшей радиоактивностью. Эти данные, наряду с упомянутыми выше, указывают на внутримолекулярную метаболическую неоднородность гликогена, но в разных органах не обязательно идентичную. Несмотря на трудности в объяснении неоднородности меченого гликогена, опыты с использованием меченых предшественников продолжаются и уже сейчас дали ценные результаты, характеризующие обмен гликогена в нервной ткани.

Вопрос о существовании в тканях различных форм гликогена и о их физиологическом значении экспериментально плохо разработан и поэтому сведения, представленные здесь, являются в лучшем случае предварительными.

В начале 40-х годов этого столетия впервые было указано на существование гликогена, связанного с белками и липидами. Willstätter и Rohdewald (1934) обнаружили в печени, мышцах и лейкоцитах гликоген в двух формах: свободный гликоген («липогликоген»), легко извлекающийся водой и слабыми растворами трихлоруксусной кислоты, и «связанный», или «десмогликоген». Затем стали различать более чем две формы гликогена: свободный гликоген, гликоген, связанный с белком в форме полисахарид-протеида (Willstätter и Rohdewald, 1934), гликоген в форме адсорбционного комплекса с липидами и жирами (Przylecki, 1935), а также в виде комплекса с катионами и органическими основаниями. Многие авторы полагают, что основная часть эндогенного гликогена находится в печени в различных сочетаниях с белками (Przylecki, 1935; А. М. Генкин, 1946, 1959; А. Л. Шабаш, 1949, и др.).

По мнению А. М. Генкина (1959), почти весь гликоген в этом органе соединен более или менее прочно с белком, но с глобулином менее прочно, чем с другими, отсюда разная растворимость

комплексов. Денатурация белков, вызванная нагреванием или сдвигом рН в кислую сторону, приводит к значительному разрушению гликогено-белкового комплекса.

Гликоген и глобулин печени в искусственных условиях также способны образовать гликогено-глобулиновый комплекс. У различных видов животных способность гликогена соединяться с глобулином проявляется не в одинаковой степени. Наибольшую способность к комплексообразованию проявляет гликоген печени кроликов, затем собак, крыс и морских свинок и наименьшую — кошек и лягушек. Комплексообразование гликогена печени с белком зависит также от возраста и состояния животного. Например, гликоген крольчат более прочно связан с белком, чем взрослых кроликов (Е. Л. Лапис, 1956; А. М. Генкин, 1959, и др.).

От упитанности животного также зависит соотношение между фракциями гликогена. Гликоген голодных крыс обнаруживает меньшую способность к комплексованию с белками, чем гликоген сытых животных (А. М. Генкин, 1959).

Отвлекаясь от природы связи гликогена с другими веществами, следует подчеркнуть, что на процесс распада полисахарида оказывает влияние белок и от характера связи с ним зависят как качественные особенности полисахарида, так и его доступность ферментным системам. Особый интерес представляют работы даже раннего периода, указывающие на то, что комплексы белка с гликогеном становятся более лиофильными, чем исходный белок, и обладают большей лабильностью благодаря гидратации гликогена (Przylecki a. oth., 1935). Иными словами, гликоген придает структурному белку клетки в известных условиях новые физико-химические свойства.

Следовательно, гликоген не является инертным и в энергетическом отношении индифферентным веществом. Наоборот, гликоген является компонентом комплекса, в котором он, будучи прочно связанным со структурным белком, в известной мере обуславливает особые свойства протоплазмы. Эти комплексы влияют, в частности, на процессы синтеза и распада полисахаридов в нервной ткани и в этих процессах, как показали исследования, играют большую роль микрогетерогенные поверхности.

В настоящее время не вызывает сомнений то, что в комплексе гликоген — белок белковый компонент оказывает большое влияние на превращение гликогена, а он, в свою очередь, влияет на физико-химические свойства белкового компонента. Об этом свидетельствует ряд фактов.

Так, в печени крыс и кроликов в присутствии гликогена тормозится протеолитическая активность катепсинов, ибо гликоген защищает белок печени от гидролитического воздействия протейназ (Л. А. Цейтлин, 1956). Белок при наличии гликогена изменяет максимум поглощения, что свидетельствует об образовании комплекса, обладающего иными свойствами в сравнении с исходными веществами (Е. Л. Розенфельд, 1948). Причем один определенный

гликоген с разными белками дает всегда один и тот же максимум поглощения этих белков, а неодинаковые гликогены по-разному сдвигают максимум поглощения одного и того же белка. Следовательно, характер гликоген-белкового комплекса определяется структурой гликогена, а прочность связи зависит от свойств белка. В комплексе гликогена изменены свойства как гликогена, так и белка.

Гликоген может соединяться с разнообразными энзиматическими, нейтральными белками, липидами и со множеством других химических структур. Если к этому добавить полидисперсность самого гликогена так же, как и его неоднородное распределение в клетках, становится ясно, что нельзя исключить существование множества различных форм гликогена, а не только двух фракций.

В. В. Ковальскому (1947) удалось разделить гликоген печени и мышц кролика, собаки, свиньи, морской свинки, белой крысы и лягушки на ряд фракций (от 2 до 11). Элюирование полученных фракций и повторное пропускание их через колонку не приводило к дальнейшему расщеплению, что свидетельствовало об их однородности. А. С. Степаненко (1956) из печени кролика выделил около 7 фракций гликогена, дающих различные реакции с йодом, и показал возможность их взаимопревращения. Поэтому автор пишет об относительности понятий «свободный» и «связанный» или «легко» и «трудноизвлекаемый» гликогены печени и считает, что гликоген представляет собой комплекс ряда полисахаридов, способных превращаться друг в друга.

Следовательно, многие авторы понимают, что фракций гликогена больше, чем две, но в силу сложившейся традиции почти вся литература заполнена сведениями о двух фракциях и о двух названиях «свободный» (легкоизвлекаемый) и «связанный» (трудноизвлекаемый) гликогены. Исходя из этого, мы будем пользоваться такими же терминами, имея в виду сделанные оговорки.

Сведения о соотношении фракций гликогена в той или иной ткани также противоречивы, что объясняется разными причинами. Одной из них может быть способ обработки ткани и применение разных методов при извлечении и идентификации фракций гликогена. Так, например, при использовании самой мягкой экстракции получают продукты большого молекулярного веса. Горячая щелочь существенно разрушает связи гликогена и даже экстракция холодной слабой кислотой приводит к некоторому гидролизу. При многократных повторных извлечениях гликогена из печени и мышц кроликов и лягушек кипящей водой или слабым раствором трихлоруксусной кислоты на холоду из ткани удаляется весь гликоген при любых условиях эксперимента (Е. Л. Розенфельд, 1948).

Трудности изолирования десмогликогена, очевидно, связаны с тем, что любая обработка ткани, необходимая для извлечения гликогена, ведет к изменению свойств белков, а следовательно, их способности к комплексообразованию с гликогеном.

А. М. Генкин (1959) показал, что при определенных условиях экстракции ткани печени (охлаждение до 0° , физиологический раствор, длительность экстракции 10 мин) почти весь гликоген экстракта находится в комплексном соединении с растворимыми белками, поэтому в раствор переходит от 77 до 91% всего гликогена. Осаждение глобулинов экстракта полунасыщенным раствором сернокислого аммония приводит к тому, что 80—90% всего гликогена экстракта переходит в осадок. Эти данные позволили автору сделать вывод, что фактически весь легкоизвлекаемый гликоген печени находится там в связанном виде с глобулинами, образуя белковые комплексы различной прочности.

Hanson и др. (1960) полагают, что при определенных условиях извлечения весь гликоген можно выделить в виде свободной фракции, при этом подчеркивают, что количество связанного гликогена, экстрагируемого из осадка, зависит от количества ткани и от объема взятой для экстракции трихлоруксусной кислоты.

С точки зрения воздействия методических манипуляций на эти связи представляются интересными работы Kugler и др. (1960), в которых было показано, что чисто химическими методами определяется только свободный гликоген («лиогликоген»), в связи с доступностью в нем ОН-групп в C_2 и C_3 положениях глюкозы, необходимых для химического определения гликогена. В белково-углеводных и липидоуглеводных комплексах («десмогликогена») ОН-группы в C_2 и C_3 положениях блокированы и поэтому неспособны участвовать в этих реакциях.

Гликоген отличается от большинства других компонентов клеток отсутствием стабильного молекулярного веса. Выяснено, что его полидисперсия со средним молекулярным весом от ~ 1 до 100 млн. зависит в значительной мере от методов выделения и очистки. Путем дифференциального центрифугирования или осаждения можно выделить фракции гликогена различного молекулярного веса, различного размера молекул.

W. Stetten и R. Stetten (1960) пришли к заключению, что существующие представления о размерах частиц, вторичной структуре и условиях возможного связывания гликогена с белками или с другими веществами в живой клетке являются в значительной мере умозрительными, ибо методы выделения гликогена изменяют его естественное состояние.

В правильности этого заключения мы смогли убедиться путем сопоставления результатов определения разными методами (методы Пфлюгера и Хейнингена) фракций гликогена в одном и том же кусочке печени крыс (Е. Ф. Иваненко и Л. С. Романова, 1967). Известно, что в первом из использованных нами методов (метод Пфлюгера) отсутствует этап обработки метанолом, а во втором применяется это вещество. Такое отличие двух примененных нами методов привело к противоположным результатам при их использовании для выявления соотношения фракций гликогена.

Таким образом, понятия «свободный» и «связанный» г являются условными, а граница между ними произвольна, как при определенных условиях извлечения и идентификации гликоген можно выделить в виде одной фракции.

Суммируя вышесказанное, можно сказать, что еще мало известно о возможной вторичной структуре гликогена и о его связывании с различными соединениями, но несомненно то, что деление гликогена только на 2 группы (свободный и связанный) не отвечает действительности.

Появилась возможность исследовать под электронным микроскопом размеры частиц гликогена (Drochmans, 1962), что, очевидно, поможет лучше разобраться в вопросе о соотношении фракций гликогена в нервной ткани, а также об активности каждой фракции в связи с состоянием нервной системы. В литературе по этому вопросу имеется обширный фактический материал, но в значительной своей части противоречивый.

А. В. Палладиным и сотрудниками показано, что в мозгу «связанного» гликогена содержится 40—50% от количества общего гликогена (Б. И. Хайкина и др., 1952). При использовании более совершенного метода авторы указали на величину, равную 60%. Из оставшегося количества 15—20% гликогена комплексированы с белками, растворимыми в воде и слабых солевых растворах (легкорастворимая фракция), а остальная часть находится в связи с липоидами и в свободном состоянии (Б. И. Хайкина и Е. Е. Гончарова, 1954, 1957; Б. И. Хайкина, 1957; Б. И. Хайкина и Л. С. Крачко, 1957).

Сходные результаты были получены в лаборатории, руководимой Г. Х. Бунятыном (Г. С. Хачатрян, 1967). По их данным, основная часть гликогена мозга крыс прочно связана с белками, а на долю свободной фракции приходится ~22% от общего количества.

Близкие результаты получены М. И. Прохоровой и сотрудниками, которыми в мозгу обнаружено 60—80% связанного гликогена.

Примечательно то, что в печени складываются иные соотношения фракций гликогена: 65% свободного и 35% связанного гликогена (Н. И. Бродская и др., 1962). На отличия в соотношении фракций гликогена в различных органах ссылаются и другие авторы. По А. М. Генкину (1946), печень содержит 85% свободного и 15% связанного гликогена, скелетная мышца — почти поровну той и другой фракции, а мозг — почти весь гликоген в связанном состоянии.

Е. Е. Гончарова (1957) выделила в чистом виде гликоген мозга и печени кроликов и кошек, произвела сравнительные исследования выделенных веществ и пришла к выводу о структурной неидентичности гликогена этих двух органов, обусловившей разную способность к комплексированию гликогена этих тканей.

Б. И. Хайкина (1962) исследовала у кошек фракции гликогена в различных отделах нервной системы и получила в больших полу-

шарнях головного мозга, в мозжечке, среднем, продолговатом и спинном мозге разные соотношения между свободным, связанным с белком, а также с липоидами гликогенов. В мозжечке и больших полушариях отношение связанного гликогена к свободному равно 1 : 1 для мозжечка и 8 : 1,7 для больших полушарий. В среднем и продолговатом мозгу это соотношение равно 1 : 1 и 5 : 1,3 соответственно.

У различных представителей животного мира существуют отличия в соотношении фракций гликогена нервной ткани. Так, свободный гликоген в мозгу крыс, кроликов, морских свинок составляет 15—20%, а кошек — 40% от общего количества (Б. И. Хайкина, 1962).

Литературные данные по вопросу об интенсивности обмена различных фракций гликогена мозга разноречивы. Б. И. Хайкина (1957) получила наивысшую удельную активность для свободной фракции, меньшую — для фракции, содержащей липиды, и самую низкую для гликогена, комплексированного с белком. Работами Б. И. Хайкиной и соавторов (Б. И. Хайкина и Е. Е. Гончарова, 1957, и др.) доказана наибольшая скорость включения C^{14} -глюкозы в фракцию свободного гликогена мозга, которая, по мнению этих исследователей, обладая самой высокой интенсивностью обмена, является физиологически наиболее активной фракцией. Те же соотношения величин удельной активности фракций гликогена получены при использовании C^{14} -ацетата в качестве предшественника. В этом случае отмечено, что через 1—1½ ч экспозиции метка ацетата включается в глюкозу, а позднее (через 3 ч) — в общий и связанный гликоген. Прослежена более высокая радиоактивность свободной фракции гликогена в ранние сроки по сравнению с более поздними (Б. И. Хайкина и Л. С. Крачко, 1957).

Иные результаты были получены в лаборатории обмена веществ ЛГУ, где в мозгу крыс после инъекции C^{14} -глюкозы обнаружили значительно большую радиоактивность в связанной фракции гликогена по сравнению со свободной и считают эту форму гликогена физиологически наиболее активной (З. Н. Тупикова и др., 1961; Н. И. Бродская и др., 1962; Н. И. Бродская, 1965). На основании результатов исследования гликогена мозга и печени авторы заключили, что фракция связанного гликогена обменивается в 10 раз интенсивнее, чем свободного. При решении этого вопроса важно учитывать фактор времени. Так, через 1—2 мин экспозиции с C^{14} -глюкозой в диафрагмальной мышце наблюдается в 3 раза более высокая активность остаточного гликогена по сравнению с легкорастворимой фракцией, а через 45 мин радиоактивность обеих фракций становится одинаковой. Этим, вероятно, объясняются различные результаты: одни авторы находят большую активность фракции связанного гликогена, другие — свободного, а третьи выявляют одинаковую радиоактивность обеих фракций, максимум которой наступает в равные сроки экспозиции с C^{14} -изотопом (Lougan a. Meyer, 1958). Как видно, и в вопросе об

активности фракций гликогена печени и мозга также существуют разногласия. Преобладание в органе той или иной фракции гликогена зависит от многих факторов, в том числе и от упитанности животного, от состояния нервной системы и т. п.

Хроматографически гликоген икроножной мышцы был разделен на 5—7 слоев, а после денервации конечности число слоев снизилось до двух. При восстановлении иннервации конечности число фракций гликогена на хроматограмме вновь увеличилось (Е. Л. Розенфельд, 1953). Из этих фактов автор заключила, что неоднородность гликогена в одном и том же органе зависит от функционального состояния организма. Это подтверждает утверждение автора, что при известных состояниях моторных и чувствительных нервных клеток создаются условия, определяющие возникновение связей между полисахаридом и белками (Е. Л. Розенфельд, 1948).

СОДЕРЖАНИЕ ГЛИКОГЕНА В МОЗГУ ИНТАКТНЫХ ЖИВОТНЫХ

В иностранной гистохимической литературе встречались утверждения, что гликоген находится в тканях нервной системы только при ее патологии (Page, 1937; Weil a. oth., 1945, и др.). Однако А. Л. Шабдаш (1949) на основании многочисленных исследований с помощью гистохимического метода показал неправильность такого взгляда и подчеркнул, что гликоген имеется во многих клетках как периферической, так и центральной нервной системы здорового животного. Им был обнаружен гликоген в корешковых двигательных клетках, в клетках симпатических ганглиев головного и спинного мозга и в клетках двигательных ядер ствола головного мозга. Автор показал, что гликоген откладывается в тигроидном веществе Ниссля.

Правда, в тот период ему не удалось обнаружить гликогена в коре головного мозга. Над этой проблемой успешно работали в коллективе, руководимом А. В. Палладиным, где с очевидностью было показано, что в метаболических процессах мозга существенную роль играет обратимое превращение гликогена в глюкозу. Этим самым был окончательно решен вопрос о наличии гликогена во всех отделах ЦНС и подтвердилось предположение о значении гликогена для нормальной деятельности мозга. Были предприняты специальные исследования, касающиеся содержания и синтеза гликогена в различных отделах мозга (А. В. Палладин и Б. И. Хайкина, 1950; Б. И. Хайкина и Е. Е. Гончарова, 1954, и др.). Полученные результаты дают основание полагать, что гликоген является важной составной частью нервной ткани, но веществом лабильным, способным легко изменяться в связи с различным состоянием нервной системы.

Это предположение было подтверждено М. И. Прохоровой (1954) и ее сотрудниками, которые в опытах с использованием

C^{14} -глюкозы обнаружили более значительную скорость обновления гликогена в нервной ткани по сравнению с печенью. При этом выявилась интересная закономерность в углеводном обмене мозга и печени (М. И. Прохорова, 1955). Отмечен параллелизм между количеством введенной радиоактивной глюкозы и удельной активностью гликогена головного мозга. Причем, через 1 ч в мозгу обменивается приблизительно 30—50% глюкозы, а в печени за это время происходит почти полное обновление глюкозы.

Сравнение удельной активности глюкозы печени с удельной активностью глюкозы головного мозга показало, что через 30 мин после введения радиоактивной глюкозы ее активность в печени в 1,8 раза превышает УА мозга, через 1 ч они оказываются приблизительно равными, а через 2 ч удельная активность глюкозы мозга становится выше уровня радиоактивности печеночной ткани. Эти данные можно расценить таким образом: часть введенной C^{14} -глюкозы сначала в печени превращается в гликоген, который затем постепенно передается через кровь в мозг и там подвергается обмену. Полученные факты помогли установить значение гликогена для функций нервной ткани. По вопросу о количестве гликогена в головном мозгу имеются многочисленные, но весьма противоречивые сведения. В. В. Пашутин (1884) и Thudichum (1901) доступными им методами не смогли в свое время обнаружить в мозгу гликоген.

ТАБЛИЦА 2

Содержание гликогена в мозгу некоторых животных

Животные	Количество гликогена	Методика определения	Авторы
Крысы	71—72 мг%	Керр	М. И. Прохорова (1960)
»	72,0 »	»	Г. С. Хачатрян (1967)
»	75,0 »	Пфлюгер	Ascher, Takahaschi (1924)
»	87,0 »	»	Г. Е. Владимиров (1957)
»	90,0 »	»	Б. И. Хайкина (1954)
»	40—101 »	»	Е. Е. Гончарова (1957)
Мыши	112,0 »	Пфлюгер	Е. Ф. Иваненко и др. (19426)
Кролики	23,0 »	Керр	Kerr a. Chantus (1937)
»	39,0 »	Пфлюгер	Ascher a. Takahaschi (1924)
»	70—99 »	Керр	Kerr a. Chantus (1937)
»	50—150 »	Пфлюгер — Хан	Е. Е. Гончарова (1957)
»	146 »	»	Е. Ф. Иваненко и др. (19426)
»	20—280 »	»	А. М. Генкин (1946)
Собаки	77—130 »	Керр	Kerr, Chantus
»	142,0 »	Пфлюгер — Хан	Е. Ф. Иваненко и др. (19426)
»	130—260 »	»	Schöndorff (1903)
Крысы	4,9 в мкмольях глюкозы	»	Albaum a. oth. (1962)
Кролики	4,8 »	»	Gey et all. (1965)
Собаки	6,0 »	»	Kerr (1938); Thorn a. oth. (1961)
			Kerr a. Chantus (1937), Stone (1938), Gurdjian a. oth. (1949)

Со времени применения методов Пфлюгера и Керра в различных модификациях появилось много работ по определению количества гликогена в мозгу различных животных. Некоторые из них приводим в табл. 2.

Из таблицы видно, что количество гликогена в мозгу, обнаруживаемое различными авторами, варьирует в значительных пределах.

С критикой методических погрешностей выступил Kerr (1938), который показал, что источником ошибок могут явиться как время, прошедшее с момента смерти животного, так и наличие побочных редуцирующих веществ в пробах. В связи с этим автор рекомендовал до декапитации замораживание животного и удаление из мозга церебровидов. При условии этой предосторожности он получил в мозгу кролика 70—99 мг% гликогена и у собаки 77—130 мг%.

Гликоген мозга относительно, но не абсолютно, стабилен и многие воздействия на организм сказываются на содержании гликогена в нервной ткани.

Рассмотрению подлежит вопрос о содержании и активности гликогена при возбуждении и торможении нервной системы.

ГЛИКОГЕН МОЗГА ПРИ ВОЗБУЖДЕНИИ

Прежде чем представить сведения о наличии гликогена и его фракций в мозгу при наркозе, в целях сравнения, мы кратко затронем вопрос о тех же процессах при возбуждении нервной системы. Долго не удавалось выявить изменений в содержании гликогена ЦНС при ее различных функциональных состояниях (Soskin, Levine, 1946).

В настоящее время в литературе часто встречается мнение, что при возбуждении нервной системы имеет место трата различных энергетических веществ, в том числе и гликогена.

Ascher, Takahashi (1924) — сторонники того, что в мозгу содержание углеводов изменяется крайне незначительно, все же на основании данных о влиянии стрихнина и пикротоксина пришли к выводу, что при возбуждении ЦНС происходит снижение запасов углеводов в мозгу, в том числе и количества гликогена.

Е. Е. Гончарова (1957) при хроническом возбуждении нервной системы путем лишения сна в мозгу животных не смогла отметить изменений в содержании гликогена, а при срыве нервной деятельности выявила накопление его в нервной ткани. Г. С. Хачатрян (1967) при условнопищевом возбуждении (сахарная нагрузка) также получил повышенное содержание общего гликогена в нервной ткани.

Тем не менее, Б. И. Хайкина (1962) и многие другие считают, что при возбуждении, если оно не доведено до торможения, в мозгу снижается количество гликогена. Под влиянием длитель-

ного возбуждения, вызванного большими дозами кордиазола, или при раздражении электрическим током в период судорог в мозгу падает количество гликогена за счет его легкорастворимой фракции (А. В. Палладин, 1952; Б. И. Хайкина и Е. Е. Гончарова, 1954). Это согласуется с результатами более ранних исследований Olsen, Klein (1947), П. Ф. Минаева, Т. П. Курохтиной (1949), а также с более поздними публикациями З. Н. Тупиковой (1957а), показавшей снижение количества гликогена в мозгу при возбуждении, вызванном кофенном. Очевидно, различные раздражители, к тому же в разные фазы своего действия, неодинаково влияют на содержание гликогена в головном мозгу.

Анализ литературных данных позволяет заключить, что при возбуждении в мозгу снижается содержание гликогена. В пользу этого свидетельствуют также данные, полученные в опытах с применением метода изотопной индикации.

М. И. Прохорова (1954), М. И. Прохорова с сотр. (1960) в опытах с применением C^{14} -глюкозы убедительно показали, что в норме удельная активность углерода гликогена мозга в 42 раза выше удельной активности углерода гомогената ткани головного мозга и что особенно высокая радиоактивность гликогена головного мозга отмечается через 1—2 ч после введения изотопа. Кроме того, авторами было выявлено, что если скорость обновления гликогена больших полушарий принять за 100%, то для мозжечка эта величина будет равна 75%, для печени голодных крыс — 68%, сытых — 16%, а для мышц — лишь 10%. Ими же было обнаружено, что при возбуждении скорость обновления гликогена вдвое снижается в больших полушариях головного мозга (М. И. Прохорова, З. Н. Тупикова, 1959). Такие изменения могут свидетельствовать либо об угнетении ресинтеза, либо о стимуляции распада гликогена мозга при этом состоянии нервной системы. Активность соответствующих ферментов при данных условиях указывает на справедливость второго предположения.

Таким образом, процесс возбуждения сопровождается тратой такого ценного энергетического субстрата мозга, как гликоген. В еще большей мере расходуются при этом запасы углеводов печени. Об этом свидетельствуют данные М. И. Прохоровой, согласно которым содержание гликогена в печени как голодных, так и сытых крыс при воздействии фенамина снижается в 3—4 раза по сравнению с нормой, а удельная активность суммарного гликогена падает с 481 *имп/мин/г*, в контроле до 146 *имп/мин/г* печеночной ткани при возбуждении, вызванном фенамином (М. И. Прохорова и Т. И. Давыдова, 1959).

Следовательно, процесс возбуждения сопровождается расходом углеводов не только мозга, но и печени.

Что касается вопроса о фракциях гликогена мозга при возбуждении, то его нельзя считать решенным. Так, Б. И. Хайкина (1954) наблюдала в ткани головного мозга при возбуждении снижение содержания свободного гликогена, некоторое возрастание

количества гликогена, связанного с белком, и отсутствие изменений в содержании гликогена, связанного с липоидами. В других исследованиях (Б. И. Хайкина, Е. Е. Гончарова, 1954; Б. И. Хайкина и др., 1952) при уточнении этого вопроса было показано, что в норме фракция труднорастворимого (связанного) гликогена в мозгу составляет примерно 40—50% от общего содержания, при возбуждении, вызванном первитинном, содержание этой фракции возрастает до 70%, а кордиазолом — до 85%, но при действии первитина в мозгу возрастает количество суммарного гликогена и его связанная форма, а под влиянием кордиазола снижается общий гликоген за счет легкорастворимой фракции.

На этих примерах выявляется подчас противоположная реакция мозга на воздействия различных возбуждающих средств.

При условнорефлекторном пищевом возбуждении в мозгу, как оказалось, расходуется глюкоза и гликоген, но не угнетен также и ресинтез гликогена (Г. Х. Бунятян и Г. С. Хачатрян, 1960; Г. С. Хачатрян, 1961). При этом, наряду со снижением свободной фракции, происходит накопление белковосвязанной фракции гликогена (Г. С. Хачатрян, 1967).

Б. И. Хайкина и Л. С. Крачко (1967) разработали методику фракционирования гликогена мозга и обнаружили, что в головном мозгу при возбуждении имеет место потеря фракции свободного гликогена, сопровождающаяся увеличением количества общего гликогена за счет связанного с белком (Б. И. Хайкина, Е. Е. Гончарова, 1957), что соответствует данным Г. С. Хачатряна (1967). Дополнительный материал для окончательного заключения авторы получили в экспериментах с изотопами, продемонстрировавших при возбуждении снижение на 50% содержания глюкозы в мозгу и в такой же степени возрастание удельной активности легкорастворимой фракции гликогена. Радиоактивность общей фракции гликогена при этом возрастала лишь на 20%, так как активность гликогена, связанного с белком, оставалась без изменений, а связанного с липидами — снижалась по сравнению с контролем.

На том основании, что при возбуждении падало количество легкоизвлекаемой фракции гликогена и повышалась скорость включения в нее C^{14} -глюкозы, авторы пришли к следующему выводу: свободный гликоген, наравне с глюкозой, используется мозгом для покрытия энергетических трат при процессах возбуждения и является функционально более важным субстратом, чем трудноизвлекаемая фракция гликогена.

К иным заключениям пришли другие ученые, наблюдавшие, что при возбуждении ЦНС от введения коразола (7 мг/100 г веса) в печени снижается содержание как общего, так и каждой фракции гликогена, но лиофракция подвергается менее значительным изменениям, чем фракция связанного гликогена (Н. И. Бродская и др., 1962). В этом же эксперименте с помощью изотопной индикации авторы установили, что радиоактивность суммарного глико-

гена падает за счет труднорастворимого гликогена, удельная активность которого в этом случае снижается в 8 раз по сравнению с исходными показателями. Параллельно с этим возрастает в $3\frac{1}{2}$ раза активность свободной фракции гликогена.

Таким образом, если по вопросу об изменении количества и интенсивности обмена суммарного гликогена головного мозга и печени при возбуждении существует единое мнение, то вопрос о том, за счет какой фракции происходят такие изменения, еще не решен и требует уточнений.

СОДЕРЖАНИЕ И ОБМЕН ГЛИКОГЕНА МОЗГА ПРИ ТОРМОЖЕНИИ

Особый интерес представляют литературные данные об изменениях количества и удельной активности общего гликогена и его фракций в нервной ткани при торможении и, в частности, при наркозе. По вопросу о содержании гликогена мозга при наркозе издавна существуют противоречия.

В лаборатории Ascher наблюдали уменьшение количества гликогена и свободных углеводов в первый момент действия наркоза, когда идет процесс возбуждения ЦНС.

Kerr (1938) применял в качестве наркотических средств эфир, хлороформ, амитал и не смог отметить изменений в содержании гликогена головного мозга.

Наряду с этим, задолго до указанных исследований, В. В. Пашутин (1884), впервые проделавший опыты с впрыскиванием хлороформа (1 мг) в периферическую часть бедренной артерии с целью вызвать «омертвление», не отметил наличия гликогена в мозгу контрольных животных, но всегда обнаруживал его после воздействия хлороформа. Несмотря на то, что автор ошибочно отнес этот эффект на счет воспалительного перерождения тканей, факт сам по себе не лишен интереса.

Позднее в опытах на кроликах, подвергавшихся воздействию люминала, было показано, что снижение возбудимости сопровождается накоплением в мозгу гликогена и свободных сахаров (Maruyama, Hirotohi, 1932), причем, после автолиза гликогена мозга таких кроликов образуется значительно больше лактата, чем из гликогена контрольных животных.

На основании этих фактов можно было полагать, что при наркозе повышается содержание гликогена в мозгу.

Эта закономерность была прослежена нами в опытах на собаках, кроликах и мышах (Е. Ф. Иваненко и А. О. Войнар, 1942б; Е. Ф. Иваненко, 1954). В этих исследованиях было обнаружено, что в мозгу белых мышей через 5—10 мин эфирного наркоза количество гликогена сохраняется в пределах нормы, а через 20—40 мин повышается до 134,6%, у кроликов — до 145%, а у собак — до 154,5% от нормы (рис. 7).

Опыты, поставленные на одном и том же кролике, позволили заключить, что травма вызывает снижение содержания гликогена на 30% и более по сравнению с нормой, а в сочетании с эфирным наркозом создаются условия, при которых, несмотря на травму, происходит накопление гликогена в том же отделе мозга до 154% от контроля (Е. Ф. Иваненко, 1954).

Следовательно, уже в первой половине нашего столетия на различных животных было показано накопление гликогена в головном мозгу при наркозе. Позднее эти результаты были подтверждены различными авторами (А. В. Палладин, 1952, 1965; Б. И. Хайкина, 1954; М. И. Прохорова и З. Н. Тупикова, 1957; З. Н. Тупикова-Казимирова, 1957а,б; Р. А. Тигранян, 1968, и др.).

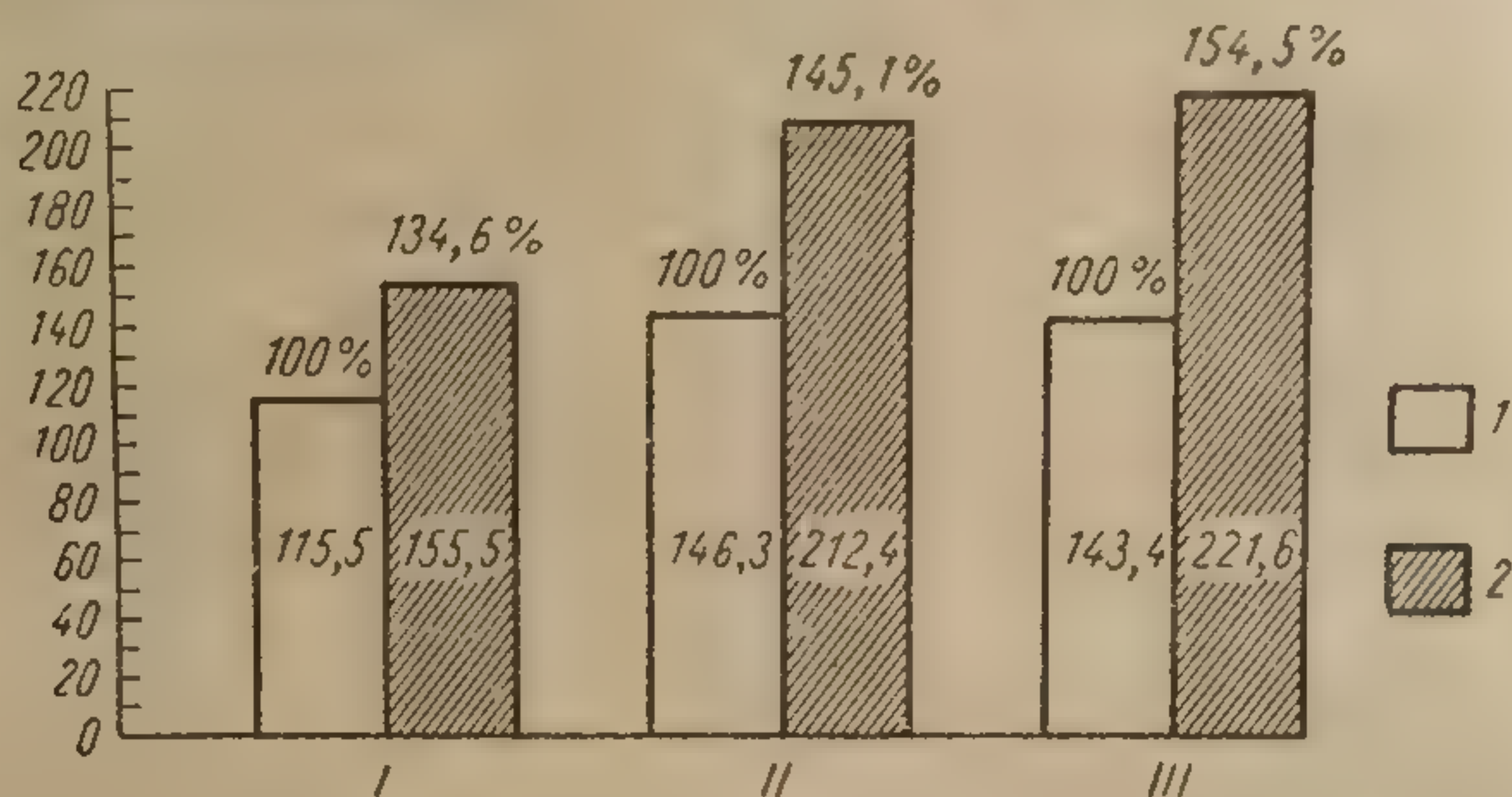


Рис. 7. Влияние наркоза на содержание гликогена (в мг%) в ткани головного мозга белых мышей (I), кроликов (II) и собак (III).

1 — до наркоза; 2 — при наркозе.

При этом показано, что если при возбуждении мозг теряет гликоген, то в условиях наркоза (морфийно-эфирного, хлоралгидратного, амиталового и др.) происходит накопление гликогена в мозгу по сравнению с нормой.

Такая реакция мозга на действие наркоза зависит от сроков действия фармакологических средств, вызывающих торможение. Так, например, в первые дни длительного медикаментозного сна происходит увеличение количества гликогена в мозгу, а после четвертого дня, в связи с истощением запасов углеводов и других гликогенообразователей, наступает падение содержания гликогена в нервной ткани (Х. Хансон и Л. Тяхепыльд, 1956). При состоянии животных, близком к естественному сну, под влиянием хлоралгидрата, гексенала, аминазина и других транквилизаторов в мозгу у крыс также увеличивается количество гликогена (Svorad, 1959).

Еще раньше А. В. Палладин и сотрудники выявили аналогичный характер изменений в содержании гликогена в головном мозгу при наркотическом сне (А. В. Палладин, 1952, 1954, 1965;

Б. И. Хайкина, 1954; Б. И. Хайкина и Е. Е. Гончарова, 1954, 1957, и др.).

Estler (1961) в опытах на мышах убедился в том, что как седативные, так и наркотические дозы люминала натрия повышают содержание гликогена в мозгу, причем это повышение является следствием прямого действия люминала на мозг.

Как следует из вышеизложенного, в мозгу при наркозе повышается количество гликогена. Сведения о фракциях гликогена в мозгу при наркозе хотя и малочисленны, но менее противоречивы, чем те, которые встретились по вопросу о фракциях гликогена при возбуждении нервной системы.

Г. С. Хачатрян (1967) в своих экспериментах не отметил особых изменений в содержании общего гликогена в мозгу при условном торможении, но наблюдал значительное повышение количества свободного гликогена за счет связанного с белком, содержание последнего при этих условиях оказалось сниженным по сравнению с нормой. Merrick (1961) тот же эффект обнаружил в условиях пентобарбиталового наркоза (35 мг/кг), который давался внутрибрюшинно. Эти результаты сходны с данными Б. И. Хайкиной (1954, 1957, 1962), которая нашла, что при эвипаннатриевом и других видах наркоза увеличивается в мозгу содержание фракций свободного и связанного с липидами гликогена и снижается содержание гликогена, комплексированного с белками.

Наряду со снижением количества связанного с белками гликогена уменьшается скорость включения в него введенной C^{14} -глюкозы (Б. И. Хайкина, 1962). Эти факты автор на основании теории Д. Н. Насонова об обратимоденатурационных изменениях белков при наркозе объяснил потерей способности гликогена комплексоваться с белком. Б. И. Хайкина подчеркнула большую функциональную активность гликогена, связанного с белком, и этим же объяснила уменьшение содержания этой фракции в мозгу при торможении.

В условиях наркоза снижается степень комплексирования гликогена с другими белками, а гликоген, освободившийся от них, очевидно, связывается с фосфорилазой, причем, на одну молекулу гликогена приходится 33 молекулы фермента, ответственного за ресинтез гликогена в мозгу (Madsen, Cori, 1958).

Эксперименты с изотопами показали, что хлоралгидратный наркоз, увеличивая содержание гликогена, снижает на 30% его радиоактивность в мозгу голодных животных, если предшественником служит C^{14} -глюкоза (М. И. Прохорова и З. Н. Тупикова, 1957, 1959, и др.). На этом основании авторы сделали общий вывод, что при наркозе снижается ресинтез углеводов в головном мозгу. С таким категорическим утверждением трудно согласиться, так как авторы не учитывали исходное состояние животных. Опыты ставились на голодных крысах с малым запасом углеводов в организме. В этом случае, как показали многие исследования, глюкоза мало используется для синтеза гликогена и в процесс

включаются неуглеводные продукты. Одним из авторов цитируемой работы в экспериментах с изотопами также показано, что при более высокой концентрации глюкозы, поступающей в мозг, происходит более интенсивный синтез гликогена в нервной ткани за счет глюкозы крови (М. И. Прохорова, 1954, 1967).

В условиях наркоза чаще всего наступает гипергликемия, но мозг, несмотря на это, снижает задержку сахара из крови. Chagi-Bitron и др. (1960) экспериментально показали, что хотя глюкоза все время находится в циркулирующих жидкостях, ткани голодных животных (за исключением сердечной мышцы) мало используют ее для синтеза гликогена, а после кормления в тех же тканях быстро превращается глюкоза в гликоген. При инкубации срезов печени и мозга нормальных крыс с глюкозой различной концентрации также было найдено, что с увеличением количества глюкозы в питательной среде возрастает ее усвоение срезами печени и мозга (Cahill a. oth., 1958).

Следовательно, голодные и сытые животные по-разному используют глюкозу для синтеза гликогена.

Нами были предприняты специальные исследования для выявления влияния эфирного наркоза на содержание и удельную активность гликогена мозга голодных и сытых крыс (Е. Ф. Иваненко и др., 1966). Наши исследования (табл. 3) показали, что

ТАБЛИЦА 3

Влияние углеводной нагрузки на содержание и удельную активность гликогена мозга белых крыс в норме и при 60-минутном эфирном наркозе (средние данные 10 опытов)

Условия эксперимента	Первая группа крыс (без углеводной нагрузки)		Вторая группа крыс (с углеводной нагрузкой)	
	содержание гликогена, мг%	удельная активность, имп/мин/мг	содержание гликогена, мг%	удельная активность, имп/мин/мг
Норма	65,6±2,4	560±107	81,2±3,8	177,0±33
Наркоз	77,6±3,3	401±66	94,1±4,4	386,0±65
% от нормы	118,0	71,6	116,0	217,9

в мозгу бодрствующих сытых крыс, получивших углеводную нагрузку, повышается количество гликогена на 23%. Как видно из той же таблицы, при аналогичных условиях эксперимента величины УА гликогена мозга первой группы крыс (голодных, не получавших дополнительную глюкозу) оказываются в 2—3 раза большими, чем в той же ткани у второй группы (получавших углеводную нагрузку).

Под влиянием 60-минутного эфирного наркоза в мозгу обеих групп животных возрастает содержание гликогена на 16—18% по сравнению с нормой.

УА гликогена головного мозга первой группы крыс (голодных) при наркозе снижается до 70—80% от нормы, что согласуется с данными М. И. Прохоровой и З. Н. Тупиковой (1957, 1959).

При углеводной нагрузке в условиях эфирного наркоза в мозгу крыс повышается УА гликогена вдвое по сравнению с контролем. Аналогичные результаты получаются при расчете УА C^{14} -гликогена на 1 г ткани мозга и при вычислении относительной удельной активности (ОУА).

$$ОУА = \frac{УА\ C^{14}\text{-гликогена на 1 г ткани} \cdot 100}{УА\ C^{14}\ 1\ г\ гомогената}$$

На рис. 8 видно, что если УА C^{14} -гликогена мозга бодрствующих крыс принять за 100%, то при эфирном наркозе в мозгу крыс, не получавших углеводной нагрузки, УА C^{14} -гликогена в расчете на 1 г ткани мозга, а также отношение этой величины к УА C^{14} 1 г гомогената снижаются соответственно до 70 и 81%, а в мозгу крыс, получавших углеводы, эти показатели возрастают до 212 и 243,7% от исходного уровня.

Таким образом; при эфирном наркозе в нервной ткани голодных животных, не получавших дополнительно углеводов, повышается количество гликогена, в то же время включение введенной C^{14} -глюкозы в полисахариды снижается до 70—80% от контрольных показателей.

Под влиянием углеводной нагрузки в условиях эфирного наркоза в больших полушариях головного мозга крыс увеличивается содержание гликогена и возрастает вдвое по сравнению с контролем использование глюкозы для ресинтеза гликогена.

Следовательно, углеводный обмен мозга в условиях эфирного наркоза зависит от исходного состояния организма, в частности от наличия в нем углеводных запасов.

Эфирный наркоз всегда сопровождается гипергликемией. По-видимому, в условиях эфирного наркоза насыщение глюкозой крови и тканей играет приспособительную роль, а именно: обеспе-

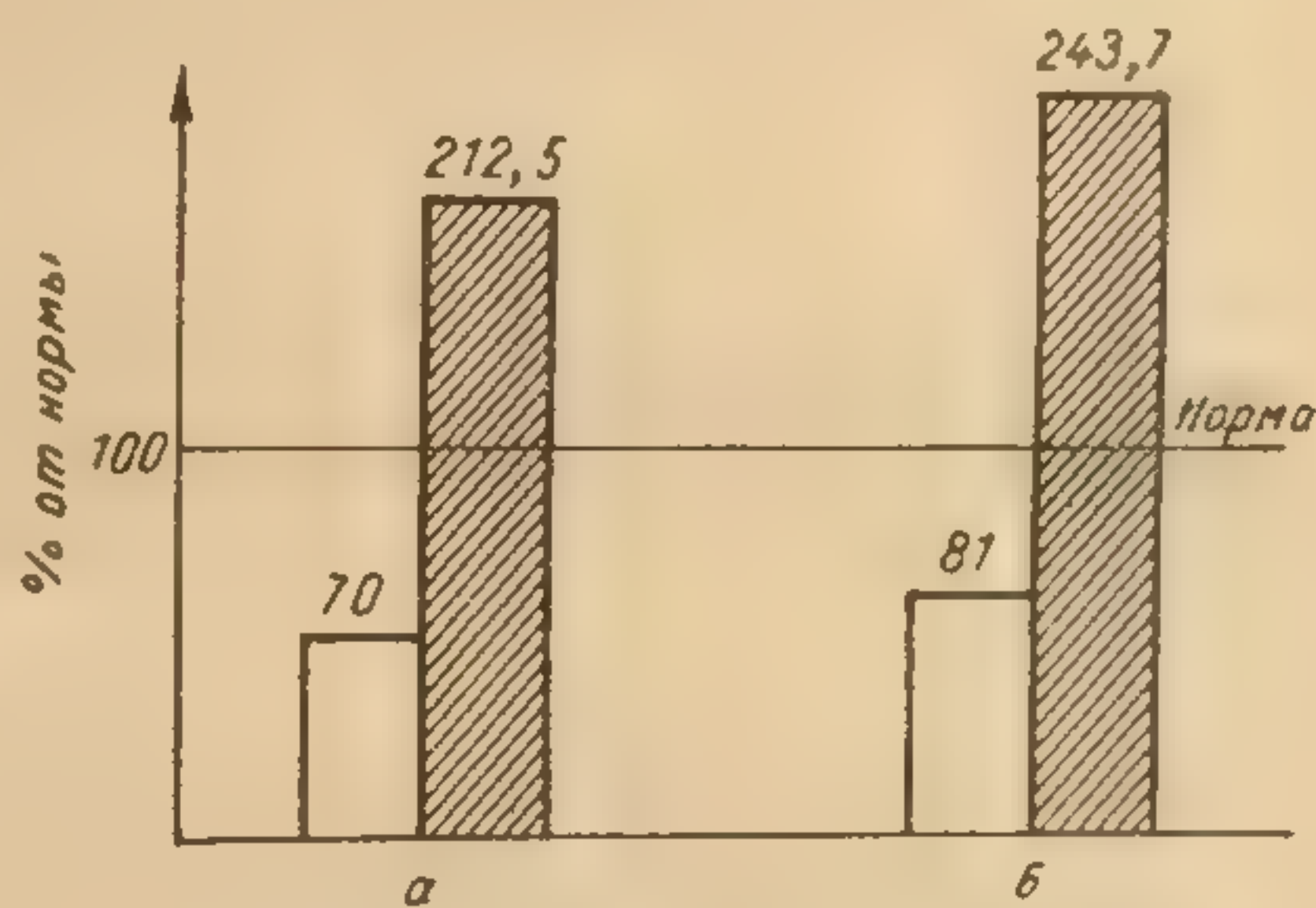


Рис. 8. Влияние эфирного наркоза на удельную активность (УА) гликогена мозга крыс с различными запасами углеводов в организме.

а — активность гликогена, содержащегося в 1 г ткани; б — отношение активности углерода гликогена 1 г ткани к общей активности 1 г гомогената. Белые столбики — первая группа крыс (без углеводной нагрузки); заштрихованные — вторая группа крыс (при углеводной нагрузке).

чивает доставку к мозгу больших количеств сахара, что важно в условиях снижения задержки сахара мозгом; поддерживает в определенном уровне реактивность как периферических рецепторов, так и центральной нервной системы (О. А. Налетова, 1955); облегчает регуляцию степени сорбции эфира кровью и тканями (А. В. Смирнова, 1957); способствует инаktivированию в печени медикаментозных наркотических средств путем образования их неактивных соединений с глюкуроновой кислотой (Koller a. Koll, 1955); создает условия, благоприятные для усиленного потребления глюкозы мозгом в период пробуждения животного от наркотического сна (З. Н. Тупикова-Казимилова, 1957б) и т. п.

При изучении углеводного обмена печени по артерио-венозной разнице, а также путем исследования печеночной ткани (гл. 2) было обнаружено, что в условиях эфирного наркоза этот орган теряет свой гликоген и усиливает выделение сахара в кровь. По-видимому, при эфирном наркозе печень является органом, который доставляет глюкозу в кровь и тем самым обеспечивает высокий уровень сахара в ней. Снижение количества печеночного гликогена и его удельной активности при эфирном наркозе являются лишним доказательством справедливости такого заключения.

Очевидно, малые запасы углеводов в печени не позволяют в условиях эфирного наркоза осуществить доставку к тканям, в том числе и к мозгу, необходимого количества глюкозы, тем самым препятствуют нормальному протеканию наркоза и создают неблагоприятные условия для выхода животного из наркотического состояния. Обогащение организма углеводами перед дачей эфира предотвращает отмеченные нежелательные явления и способствует повышению удельной активности гликогена в нервной ткани при эфирном наркозе. Отсюда понятны различия в поведении крыс во время эфирного наркоза, лишенных значительных углеводных запасов и употреблявших углеводы. У животных первой группы (голодных) сон протекал беспокойно, имели место судороги и иногда их гибель. Крысы, употреблявшие углеводы непосредственно перед опытом, хорошо переносили эфирный наркоз. У них отмечался глубокий сон, равномерное дыхание и 100% выживание при эфирном наркозе. По-видимому, следует рекомендовать обязательное внутривенное введение глюкозы больным перед дачей эфира и обогащение их организма запасами углеводов до хирургического вмешательства с применением этого вида наркоза.

Кратко резюмируя содержание этой главы, следует подчеркнуть, что при наркозе, несмотря на повышенную задержку мозгом из крови лактата и пирувата, в самой нервной ткани количество этих веществ снижается и наряду с этим повышается содержание эндогенной глюкозы, несмотря на ослабленное удержание мозгом этого моносахарида из притекающей крови.

Под влиянием различных наркотических и снотворных средств в головном мозгу накапливается гликоген. В опытах с введенным

C^{14} -глюкозы показано, что в организме с достаточными запасами углеводов наркоз стимулирует в мозгу ресинтез гликогена из глюкозы в то время, как в голодном организме в этом процессе участвуют другие вещества. При голодании синтез гликогена мозга в печени происходит в основном путем глюконеогенеза.

На основании имеющегося материала можно предположить, что в условиях наркоза в мозгу преобладает ресинтез углеводов над их распадом, но в голодном организме в этом процессе участвуют неуглеводные субстраты, а в организме, обогащенном углеводами в качестве субстрата для синтеза гликогена мозга, наряду с другими веществами, может принять участие также и глюкоза.

Глава 5

ФОСФОЭНОЛПИРУВАТ (ФЭП) И АКТИВНОСТЬ КАРБОАНГИДРАЗЫ (КА) МОЗГА ПРИ НАРКОЗЕ

ФЭП ТКАНЕЙ КАК ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА

Хорошо известно, что ресинтез гликогена возможен не только за счет глюкозы, но и за счет различных неуглеводных продуктов. Можно предположить, что при определенных состояниях, в том числе и во время голода, последний путь является основным.

Приведем некоторые факты. Крыс в течение 1—2 месяцев выдерживали на диете, бедной белком или на полноценной, но ограниченной (Lehr, Gayet, 1967) и в день опыта через 15—30 мин после введения равномерно меченой C^{14} -глюкозы (10 мкюри) определяли в головном мозгу радиоактивность свободных аминокислот. На основании полученных результатов авторы пришли к заключению, что белковое голодание ускоряет использование α -кетоглутарата в реакциях переаминирования с аспарагиновой кислотой, ведущее к образованию глутамата и щавелевоуксусной кислоты, используемой для глюконеогенеза. Было также показано, что в условиях голодания лактат может служить источником образования энергетических ресурсов ткани мозга (Rolleston и др., 1967). Найдено далее, что при длительном голодании глюкоза, как основной субстрат мозговой ткани, в значительной мере заменяется β -оксибутиратом и ацетоацетатом. Дыхательный коэффициент при этом резко снижается, что указывает на роль карбоксилирования как компенсаторного механизма в условиях повышенного потребления перечисленных безазотистых субстратов для глюконеогенеза (Owen a. oth., 1967). Авторы указывают на роль жировых депо в условиях голодания как источника субстратов для глюконеогенеза мозга.

Множественная инъекция морфия (10 мг) после 3-часового голода у мышей и после 18-часового голода у кроликов сопровождается накоплением гликогена в печени за счет неоглюкогенеза (Sablé-Amplis, Agid, 1967).

Прежде чем перейти к вопросу о глюконеогенезе в мозге в наркозе, коснемся процессов биосинтеза гликогена из лактата, пирувата, аминокислот и других субстратов, участвующих в реакциях глюконеогенеза различных тканей животного организма.

Экспериментально выявлено, что гликоген в тканях может синтезироваться, помимо глюкозы, также из лактата и пирувата (Elliot a. oth., 1942; Buchanan a. Hastings, 1946; Topper, Hastings, 1949; Lorber a. oth., 1950; Annison a. oth., 1963), из промежуточных продуктов ЦТК, таких, как ЦУК, сукцинат, малат и т. п. (Л. Г. Лейбсон, 1962; С. Г. Генес, 1957; Beloff-Chain a. oth., 1959), из аминокислот (Soskin a. Levine, 1946; А. Майстер, 1961; Л. Г. Лейбсон, 1962; Tarver, 1963; Е. Ф. Иваненко и Романова, 1967б, Е. Ф. Иваненко и др., 1968), из ацетата (Lifson a. oth., 1948; Topper, Hastings, 1949), а также из ряда других веществ. Так, например, Нидер (1957) в опытах *in vivo* показал возможность образования гликогена в печени и мозгу мышей из членов пентозного цикла (d-рибозо-1-С¹⁴, d-ксилозо-1-С¹⁴) с участием ферментов транскетолазы и трансальдолазы. Изотопная метка сначала обнаруживалась в фруктозо-6-фосфате, а затем в С-1 и С-3 гликогена. Следовательно, и пентозы могут явиться источником синтеза гликогена. При мышечном напряжении глюкозу сменяет молочная кислота, а при голодании и ряде других состояний включаются в глюконеогенез аминокислоты и другие вещества. Рассмотрим некоторые из этих реакций биосинтеза углеводов.

УЧАСТИЕ ЛАКТАТА, ПИРУВАТА И ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ В ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗЕ

Глюконеогенез, медленно протекающий в норме, повышается при ограничении углеводов, при голодании, при диабете и в любом другом случае, когда снижена способность утилизировать глюкозу вследствие торможения глюкокиназной реакции и когда клетки печени компенсируют этот дефект образованием глюкозо-6-фосфата путем ускорения глюконеогенеза (В. С. Ильин и Г. В. Титова, 1963; В. С. Ильин и М. С. Усатенко, 1965).

В последние годы широко изучаются реакции глюконеогенеза и энзиматические системы, обеспечивающие эндэргонические пути обращения гликолиза. Считается установленным, что скорость глюконеогенеза определяется фосфопируваткарбоксилазой, участвующей в образовании фосфоэнолпирувата.

Мы полагаем, что при наркозе процесс глюконеогенеза компенсирует недостаточность утилизации глюкозы в процессах син-

теза гликогена мозга, поэтому в данном разделе этим реакциям будет уделено особое внимание.

Из продуктов распада углеводов, участвующих в синтезе гликогена, особое место занимают лактат и пируват.

Если процесс начинается с молочной кислоты, то она окисляется в пируват, который после карбоксилирования превращается в дикарбоновые кислоты и затем в глюкозу. В процессе карбоксилирования участвует CO_2 , а промежуточным продуктом этих реакций является фосфоэнолпируват.

Над раскрытием механизма этих реакций работали многие ученые. Solomon и др. (1941) на основании опытов с радиоактивным углеродом (C^{14}) предположили механизм превращения лактата и пирувата в гликоген, когда фосфат, пируват и меченный по углероду угольный ангидрид при взаимодействии образуют фосфоэнолпировиноградную кислоту, в карбоксильной группе которой оказывается радиоактивный углерод, переходящий впоследствии в глюкозу и гликоген.

В глюкозном остатке такого гликогена оказываются два меченых углерода — в третьем и четвертом положениях. При выяснении вопроса об источниках радиоактивного углерода в гликогене было найдено, что при одновременном введении нерадиоактивного лактата и C^{14} -бикарбоната натрия в гликоген включается до 11—15% меченого углерода (Solomon a. oth., 1941; Buchanan, Hastings, 1946, и др.). Это согласуется с данными Liptmann (1941) и Kalckar (1939), согласно которым $\frac{1}{6}$ часть углерода гликогена образуется из CO_2 . В этом случае на пути синтеза гликогена из лактата и пирувата лежит ЩУК и фосфоэнолпируват, которые образуются в результате карбоксилирования пировиноградной кислоты.

Другие эксперименты с применением C^{14} -лактата показали, что у крыс из 1,2- C^{14} -лактата образуется около 13—16% гликогена, а из лактата, меченого лишь по карбоксилу, — всего 6—8% (Buchanan, Hastings, 1946). Следовательно, в этом случае теряется CO_2 половины исходных молекул лактата.

Не лишены интереса сравнительные данные, полученные при использовании изотопного радиоактивного CO_2 в сочетании с глюкозой, лактатом и пируватом в реакциях синтеза гликогена различных тканей. В опытах на голодных животных было установлено, что после введения глюкозы в сочетании с радиоактивным бикарбонатом лишь 13% углерода новообразованного гликогена образовалось из CO_2 . Такие же результаты были получены в опытах с применением радиоактивного бикарбоната и лактата. На срезах печени крыс в обоих случаях в гликогене оказалось мало радиоактивного углерода.

Другие данные получились при применении в качестве гликогенообразователей радиоактивного бикарбоната и нерадиоактивного пирувата. В этом случае синтез гликогена осуществлялся более полно, чем из глюкозы и лактата.

Согласно некоторым литературным данным, процесс образования гликогена из глюкозы в опытах на измельченных и перемешанных тканях протекает без внедрения CO_2 по схеме: глюкоза — глюкозо-6-фосфат — глюкозо-1-фосфат — гликоген.

В целостном организме глюкоза, всосавшаяся из кишечника, в межуточной области претерпевает иные изменения, чем на срезах, поэтому из глюкозы могут образоваться трехуглеродистые продукты, способные явиться субстратом для синтеза гликогена различных органов. Одна из особенностей живого организма состоит в том, что в нем возможен межорганный обмен веществ, невозможно в срезах.

Химическими и микробиологическими исследованиями Worell и др. (1942 и 1945) было доказано, что C^{14} -бикарбоната, введенного вместе с сахаром, локализуется в 3-м и 4-м положениях глюкозы, полученной путем гидролиза из гликогена печени. Эти наблюдения позволили считать, что гликоген синтезируется из глюкозы через трехуглеродистые соединения и в этих реакциях участвуют дикарбоновые кислоты.

Заслуживает особого внимания тот факт, отмеченный авторами, что при введении радиоактивного бикарбоната сытым крысам, с большим запасом углеводов, радиоактивный гликоген в печени не обнаруживается даже через $2\frac{1}{2}$ ч и появляется там позднее, когда печень потеряет значительную часть своих собственных углеводных запасов. Аналогичные случаи прослежены и другими авторами в мышечной ткани. Stetten и др. (1945) применили дейтерий. Определяя его содержание в гликогене, они нашли, что дейтерий обнаруживается в гликогене мышц лишь через 4 ч после введения меченого лактата.

Иные результаты, полученные в некоторых работах, можно объяснить недостаточным интервалом времени, прошедшим после введения изотопного лактата.

Следовательно, уровень глюконеогенеза зависит как от упитанности животных, так и от промежутка времени, прошедшего после инъекции изотопа. Не во всех тканях и не при всех условиях ресинтез гликогена совершается одинаковым путем. В печени глюконеогенез из трехуглеродистых субстратов играет существенную роль, но и в ней интенсивность этого процесса находится в зависимости от степени насыщения этого органа углеводами, от сроков, прошедших после поступления трехуглеродистых продуктов и т. п. факторов.

Stetten и др. (1945) провели специальные опыты, на основании которых пришли к заключению, что при введении дейтерия хорошо откормленным животным, в пище которых содержалось много углеводов, вначале гликоген содержит незначительное количество метки, а на 8—16-й день она повышается, достигая стабильно высокого уровня. К этому времени около 43% новообразованного гликогена печени образуется путем синтеза за счет трехуглеродистых соединений и лишь 3% — за счет глюкозы. В этих опытах

тоже продемонстрировано, что по мере истощения запасов углеводов вступает в свои права процесс глюконеогенеза, источниками которого могут явиться лактат и пируват.

Возможность превращения пирувата и лактата в глюкозу была неоднократно подтверждена различными исследователями. При использовании пирувата-2- C^{14} Torper, Hastings (1949) обнаружили радиоактивную метку в гликогене печени кроликов. Аналогичные данные получены Landau и др. (1955). В этих работах показано, что трехуглеродистые соединения прежде, чем превратиться в глюкозу, образуют соединения, являющиеся членами так называемого модифицированного шунта дикарбоновых кислот (симметричные C_4 -соединения). Использование молочной кислоты в синтезе глюкозы было выявлено также в опытах на срезах печени.

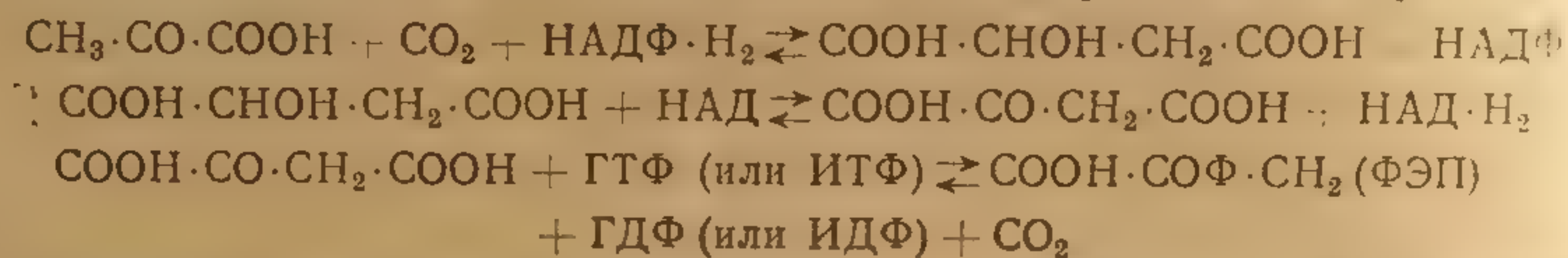
Исследованиями З. Н. Тупиковой и А. М. Корвацкой (1964) на интактном организме показано, что лактат легко проникает в различные ткани крыс. После введения лактата-2- C^{14} или лактата-1-3- C^{14} значительная радиоактивность оказывается в глюкозе печени, мозга и мышц (З. Н. Тупикова, 1965; З. Н. Тупикова и др., 1967). О превращении C^{14} -лактата и C^{14} -пирувата в глюкозу и гликоген свидетельствуют также данные других авторов (Lorber a. oth., 1950; Hoberman D. Adamo, 1960, Annison a. oth., 1963). На пути синтеза глюкозы лактат прежде всего под влиянием лактатдегидрогеназы (1-лактат:НАД-оксидередуктазы) окисляется в пировиноградную кислоту, а та в свою очередь через ФЭП превращается в углеводы.

Прежде считали, что глюконеогенез из пирувата является прямым обращением всех реакций гликолиза. Однако в физиологических условиях прямое «обращение» гликолиза термодинамически невозможно (Krebs, 1954; Кребс, Корнберг, 1964). Это обусловлено тем, что некоторые реакции гликолиза и гликогенолиза протекают со значительным изменением свободной энергии и являются практически необратимыми. В настоящее время установлено, что к таким реакциям относятся: ФЭП-киназная реакция — образование фосфоэнолпирувата (ФЭП) из пирувата (Lardy et al., 1945; Krebs, 1954), а также фосфофруктокиназная и некоторые другие реакции.

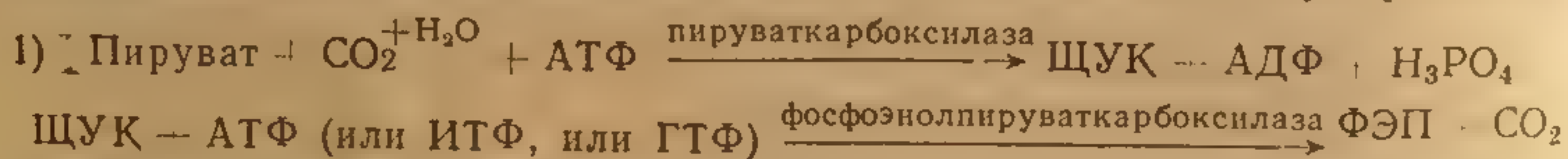
Следовательно, для того чтобы гликолиз протекал в направлении синтеза глюкозы, необходимы дополнительные процессы, позволяющие преодолеть энергетический барьер.

Основным этапом в ходе синтеза глюкозы и гликогена из пирувата и лактата является превращение пировиноградной кислоты в фосфоэнолпировиноградную. Термодинамические расчеты показали, что в обычных условиях переход пирувата в фосфоэнолпируват практически неосуществим. Однако опыты с мечеными атомами доказали существование энзиматического механизма, участвующего в образовании фосфоэнолпирувата из пировиноградной кислоты в печени (Torper, Hastings, 1949; Landau a. oth., 1955) и почках (Lorber a. oth., 1950). Последовательность происходящих

при этом реакция представлена в работе Le Roy, Torrer, (1963). Эти авторы подчеркивают, что на первом этапе происходит фиксация CO_2 пируватом. При этом пировиноградная кислота в реакции восстановительного карбоксилирования превращается в яблочную, которая затем превращается в фумаровую или оксалоацетат дегидрогеназой до щавелевоуксусной. Щавелевоуксусная кислота в результате декарбоксилирования и фосфорилирования превращается в присутствии ИТФ или ГТФ в ФЭП. Реакции карбоксилирования и карбоксилирования подробно исследованы, выделены катализирующие их ферменты, в частности фосфопируваткарбоксилаза (ГТФ: оксалоацетат-карбоксилаза) трансфосфорилирующая (Utter, Kurahashi, 1954). При этом выяснено, что $^{14}\text{CO}_2$, включаясь в карбоксильную группу ФЭП, оказывается зафиксированной в С-3 и С-4 глюкозы, а образование ФЭП протекает в три этапа:



Keesh, Utter (1963) обнаружили в печени фермент пируваткарбоксилазу (пируват: CO_2 -лигаза), который осуществляет непосредственное превращение пирувата в оксалацетат, минуя стадию образования яблочной кислоты. Тем самым был открыт новый «укороченный» путь синтеза фосфоэнолпирувата из пирувата (минуя образование яблочной кислоты), состоящий из двух реакций:



Превращение пировиноградной кислоты в фосфоэнолпировиноградную через эти две реакции имеет первостепенное значение для глюконеогенеза. В последние годы появилось достаточное количество доказательств в пользу существования в организме «укороченного» пути синтеза фосфоэнолпирувата (Fellenberg a. oth., 1962; В. С. Ильин, М. С. Усатенко, 1965, 1969). Ранее методом изотопной индикации Landau и др. (1955), а также Torrer, Hastings (1949), Lorber и др. (1950), Hoberman, Adamo (1960) установили, что около 80—85% гликогена печени, синтезируемого из лактата и пирувата, проходит через образование промежуточных продуктов, содержащих четыре атома углерода.

Опыты с изотопами свидетельствуют о том, что основная часть гликогена образуется из пировиноградной кислоты через дикарбоновые кислоты и только 15—20% — посредством пируваткиназной реакции (пируват + АТФ + пируваткиназа → ФЭП + АДФ).

Следовательно, если до недавнего времени имело место высказывание в пользу фосфокиназного пути превращения пирувата в ФЭП (Хореккер и Хайят, 1961), то в настоящее время большинство авторов указывают на преобладание обходного пути образо-

вания фосфоэнолпирувата. Особенно важным считается «укороченный» путь, в котором равновесие в обеих реакциях сдвинуто в сторону синтеза ФЭП (В. С. Ильин и М. С. Усатенко, 1965).

Кинетические расчеты показывают, что «укороченный» путь синтеза ЩУК из пирувата и последующего декарбоксилирования и фосфорилирования оксалацетата является основным путем синтеза ФЭП, участвующего в глюконеогенезе.

Синтез ЩУК (основного метаболита глюконеогенеза) из пировиноградной кислоты стимулируется повышенной концентрацией АТФ, следовательно, условиями, содействующими накоплению этого макроэрга. АДФ стимулирует ЦТК, следовательно, окислительное превращение ЩУК, а раз так, эти факторы являются тормозом для глюконеогенеза (В. С. Ильин, 1964). Механизм действия пируваткарбоксилазы в реакции образования ЩУК предполагает участие АТФ, H_2CO_3 , ацетил-КоА и биотин-фермента по схеме:

- 1) $АТФ + H_2CO_3 + \text{биотин-фермент при участии ацетил-КоА} \rightleftharpoons$
 $\rightleftharpoons АДФ + Фн + \text{биотин-фермент} - CO_2$
- 2) $\text{Биотин-фермент} - CO_2 + \text{пируват} \rightleftharpoons \text{биотин-фермент} \cdot \text{ЩУК}$

Из приведенной схемы видно, что на этапе активирования CO_2 требуется ацетил-КоА, который, соединяясь с белком биотин-фермента, изменяет его конформационную структуру по типу аллостерического эффектора (Utter et al., 1964; В. С. Ильин и др., 1965). Угнетение ЦТК сопровождается освобождением ацетил-КоА для вышеуказанной реакции и тем самым стимулирует глюконеогенез. Существуют конкурентные взаимоотношения между конденсирующим ферментом и фосфопируваткарбоксилазой (В. С. Ильин, 1964).

Источником образования ацетил-КоА, как известно, может явиться ацетоуксусная кислота, повышенное образование которой через ацетил-КоА ускоряет глюконеогенез. Что касается участия гормонов в процессах глюконеогенеза, то следует указать на стимуляцию глюкокортикоидами синтеза ФЭП (Schrago, 1963; В. С. Ильин и М. С. Усатенко, 1965) и на торможение этого процесса инсулином (В. С. Ильин и М. С. Усатенко, 1965). Скорость образования ФЭП лимитирует весь процесс глюконеогенеза (В. С. Ильин, С. А. Нейфах, 1956; Кафиани, 1963).

Синтез ФЭП из ЩУК является первой, ключевой реакцией в «обратном» ходе гликолиза из пирувата. ЩУК может образоваться в клетках животного организма не только в реакции карбоксилирования пирувата (реакция Wood — Werkman), но также из аспарагиновой кислоты (путем трансаминирования), из соединений-членов ЦТК (через малат) и т. п. Пируваткиназная реакция по скорости протекания в животных тканях сильно уступает пируваткарбоксилазной реакции, являющейся основной, определяющей глюконеогенез нормального животного организма.

Рассмотренные выше литературные данные свидетельствуют о том, что в животном организме существует ряд обходных механизмов, позволяющих преодолеть энергетические барьеры в глюконеогенезе. За счет этих обходных путей в синтез глюкозы гликогена вовлекаются пируват, лактат, дикарбоновые кислоты и другие продукты распада углеводов.

Однако глюкоза и гликоген образуются в организме через Фосфорногексозный путь не только из метаболитов углеводного обмена. Наряду с моносахаридами и продуктами их распада источником синтеза гликогена и глюкозы могут служить белки и жиры. Несомненно, интерес представляет рассмотрение вопроса о возможности использования аминокислот в качестве субстрата для биосинтеза углеводов. Этому посвящен следующий раздел книги.

УЧАСТИЕ АМИНОКИСЛОТ В ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗЕ

Поступающие из кишечника в кровь аминокислоты быстро утилизуются печенью (Mc Menamy и др., 1962) и другими органами. Поглощение происходит против градиента концентрации так как количество аминокислот в органах и тканях в 10 раз и более превышает их содержание в крови. О быстрой задержке аминокислот тканями из крови свидетельствует тот факт, что после внутривенного введения даже значительных количеств аминокислот их содержание в крови повышается лишь в течение первых 5—10 мин (С. Я. Капланский, 1962).

Вторым не менее важным источником свободных аминокислот является распад тканевых белков под влиянием катепсинов — тканевых пептидо-гидролаз.

Наряду с образованием аминокислот при распаде пищевых и тканевых белков, доказана возможность их синтеза из глюкозы и продуктов ее обмена. Moldove и др. (1954) в опытах *in vivo* и *in vitro* обнаружили метку от введенной C^{14} -глюкозы во многих свободных аминокислотах мозга новорожденных и взрослых мышей. Причем, удельная активность свободных аминокислот была выше удельной активности таких же аминокислот, связанных в белке. Авторы считают, что свободные аминокислоты являются промежуточными продуктами в ходе превращения производных глюкозы в аминокислоты белков.

Интенсивное включение углерода глюкозы в аминокислоты является характерной особенностью мозговой ткани. Исследования Vrba и др. (1962), Gaitonde и др. (1964) выявили, что удельная активность свободных аминокислот в мозгу крыс и кошек после подкожного введения равномерно меченой глюкозы во много раз выше, чем в печени, почках, сердце, селезенке, легких и скелетных мышцах.

В настоящее время доказана возможность образования углеродного скелета свободных аминокислот не только из глюкозы, но

и из различных продуктов распада углеводов. Так, Greenberg, Winnick (1949) продемонстрировали образование свободных аминокислот в печени нормальных крыс из меченого ацетата, а Hill и др. (1958) — из радиоактивного пирувата. Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что углеводы могут служить субстратом для биосинтеза аминокислот в животном организме.

Обратная реакция, т. е. синтез углеводов из аминокислот, описана в работах многих исследователей. Так, у нормальных животных и животных с флоридзиновым диабетом наблюдалось увеличение концентрации сахара в крови и выделение его с мочой, а также отложение гликогена в разных органах при соблюдении белковой диеты, не содержащей углеводов (Thorn, Scheitza, 1961; Штрауб, 1963).

Штрауб (1963) относит к числу глюкогенных 13 аминокислот и указывает число атомов углерода, появляющихся в молекуле сахаров (табл. 4).

Soskin и Levine (1946) считают, что при определенных экспериментальных условиях в гликоген могут превращаться 17 аминокислот, из них аланин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты, а также пролин превращаются при всех условиях эксперимента.

Начальным этапом образования глюкозы из аминокислот являются реакции переаминирования и дезаминирования. Первая из них, открытая А. Е. Браунштейном, очень распространена, так как протекает в самых различных тканях и в ней способны участвовать почти все аминокислоты, за исключением лизина, треонина и аргинина (Штрауб, 1963).

Реакции трансаминирования катализируются трансаминазами (аминотрансферазами), простетической группой которых служит пиридоксальфосфат. В результате реакций переаминирования образуются кетокислоты и новые аминокислоты. Глутаминовая кислота превращается в α -кетоглутаровую, аспаргиновая — в щавелевоуксусную, аланин и серин — в пировиноградную, глицин — в глиоксиловую кислоту, пролин — в α -кетоглутаровую кислоту и т. д. Такие же продукты образуются из перечисленных аминокислот в результате реакций окислительного дезаминирования. Этот процесс в отношении всех аминокислот, кроме глицина, может катализировать оксидаза — L-аминокислота: O_2 -окси-

ТАБЛИЦА 4
Участие различных аминокислот
в синтезе сахаров
(по Штраубу, 1963)

Аминокислоты	Число атомов С, появляющихся в молекуле гексозы
Гликокол	2
Аланин	3
Тирозин	3
Фенилаланин	3
Серин	3
Треонин	3
Цистеин	3
Валин	3
Изолейцин	3
Аспарагиновая кислота	3
Глутаминовая »	3
Аргинин	3
Пролин	3

доредуктаза (дезаминирующая)]. Однако реакции окислительного дезаминирования, за исключением реакции, катализируемой глицин-оксидазой, по-видимому, не имеют большого физиологического значения, так как исследования А. Е. Браунштейна (1947, 1950) показали, что большинство аминокислот освобождается от аминогруппы путем трансаминирования с α -кетоглутаровой кислотой, в результате чего образуется глутаминовая кислота. Последняя, в свою очередь, либо под влиянием глутаматдегидрогеназы [1-глутамат: НАД-оксидоредуктаза (дезаминирующая)] в присутствии НАД снова превращается в α -кетоглутаровую кислоту

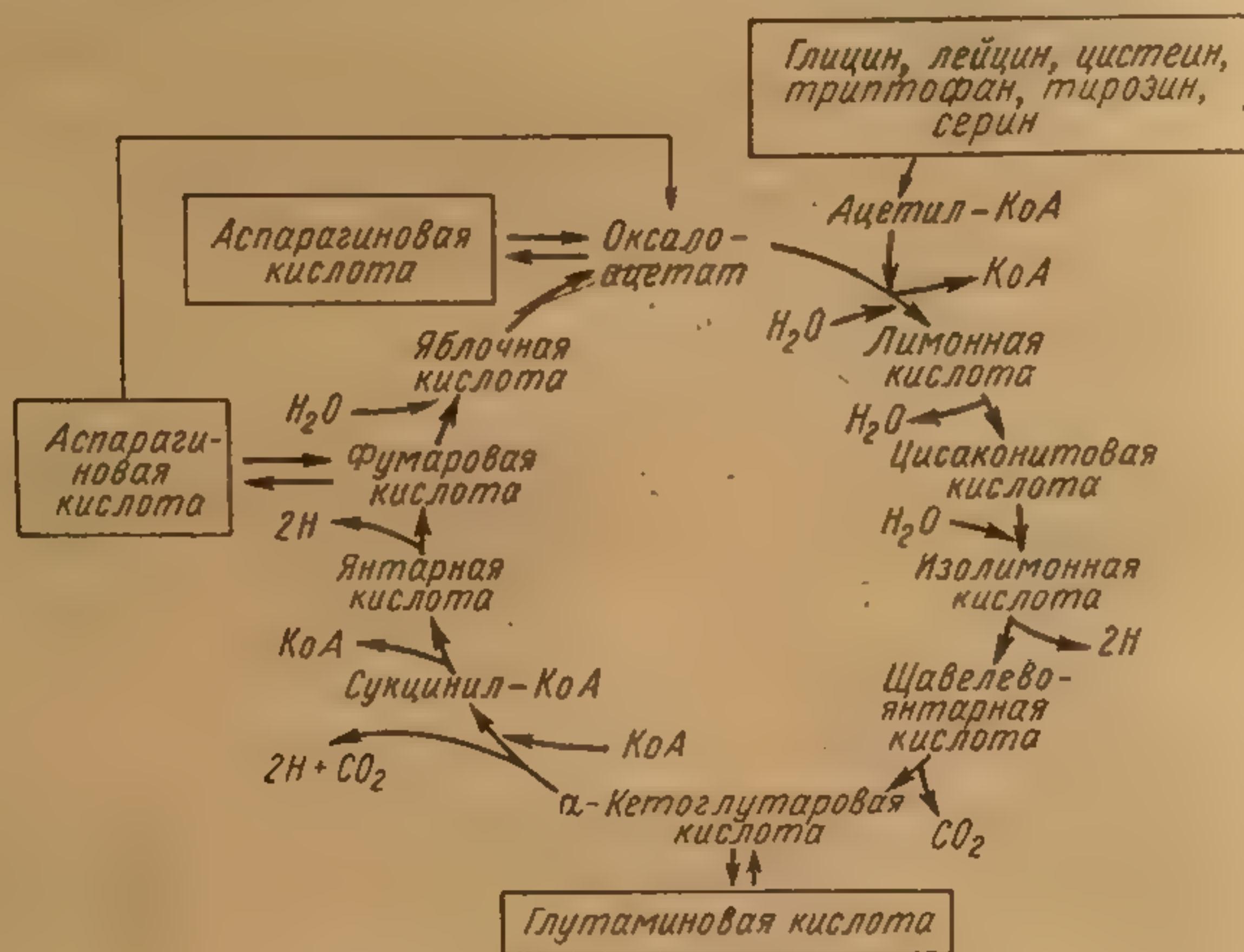


Схема 1. Связь обмена аминокислот с циклом трикарбоновых кислот (Slater, 1962).

аммиак, либо преобразуется в аспарагиновую, а эта в процессе переаминирования с дезаминонуклеотидами превращается в фумарат и ЩУК. Выделившийся аммиак устраняется в процессе синтеза мочевины, а также адениловой системой, и системой глутамин — глутаминовая кислота (Г. Х. Бунятян, 1964, 1967 и др.; П. А. Кометиани, 1965).

В процессах переаминирования и дезаминирования аминокислот образуются α -кетокислоты, которые могут окисляться в цикле Кребса, либо включаться в глюконеогенез. Таким образом, через цикл трикарбоновых кислот реакции азотистого и углеводного обмена оказываются тесно связанными (схема 1).

Важным звеном на пути синтеза глюкозы и гликогена из аминокислот является образование пировиноградной кислоты.

Tarver (1963) демонстрирует возможные пути превращения аминокислот, когда аланин, серин, цистеин, глицин (через серин), треонин (через глицин и серин) в процессе обмена образуют пи-

ровиноградную кислоту. Другие аминокислоты превращаются в метаболиты, вступающие в цикл Кребса, и участвуют в синтезе углеводов через дикарбоновые кислоты.

В качестве доказательства возможности превращения аминокислот в углеводы мозга можно проследить процессы участия глицина в синтезе глюкозы и гликогена. Преобразование глицина-2- C^{14} в гликоген печени, мышц и мозга показано в исследованиях Nadkarni и др. (1960). Имеются наблюдения о превращении глицина-1- C^{14} и глицина-2- C^{14} в глюкозу, рибозу и дезоксирибозу (Shreeve, 1959), а также о включении глицина-1- C^{14} в яблочную, фумаровую, янтарную и гликолевую кислоты.

Sprinson (1949) выявил, что метка от глицина-2- C^{14} появляется в обоих атомах углерода ацетата. Глицин, подвергаясь дезаминированию и переаминированию, превращается в глиоксиковую кислоту, которая участвует в образовании дикарбоновых кислот, способных включиться в глюконеогенез. Кроме того, глицин через другие глюкогенные аминокислоты может преобразоваться в пируват, α -кетоглутарат, щавелевоуксусную кислоту и другие глюкогеннообразователи. Через глицин-сукцинатный цикл глицин образует как пируват, так и CO_2 , способные взаимодействовать, превращаясь в оксалацетат.

Щавелевоуксусная кислота, как уже было отмечено, является важным субстратом, необходимым для процессов глюконеогенеза, в которые она вступает через ФЭП — продукт фосфопируваткарбоксилазной реакции.

В своих исследованиях (М. Н. Яковлева, 1966, 1968; Е. Ф. Иваненко и М. Н. Яковлева, 1967; Е. Ф. Иваненко и др., 1968; М. Н. Яковлева и Е. Ф. Иваненко, 1969) мы убедились в том, что глицин используется мозгом и печенью для образования глюкозы и гликогена. При этом в мозгу в более ранние сроки после введения C^{14} -глицина (через 1—2 ч) метка от гликокола в основном включается в глюкозу и в меньшей степени в гликоген, а через 4 ч, когда значительная часть глюкозы израсходовалась на образование гликогена, радиоактивность глюкозы снижается, а содержание гликогена соответственно возрастает. Тот же характер сдвигов наблюдается и в печени в разные сроки экспозиции с C^{14} -глицином. Наивысшая активность гликогена в мозговой ткани отмечается через 4 ч после введения изотопного глицина.

Дополнительно проведенные нами эксперименты, в которых при тех же условиях определялась радиоактивность образующихся из C^{14} -глицина глюкогенных аминокислот (Г. К. Ходжайова, 1968), позволили сделать выводы, что глицин в мозгу и печени может явиться источником образования углеводов и что процесс превращения глицина в углеводы совершается через серин.

Представляет интерес тот факт, что в мозгу и печени через 1—2 ч после введения C^{14} -глицина, наблюдается повышенный уровень активности глюкозы на фоне высокой активности обмена аминокислот и особенно серина. Через 4 ч удельная активность

глюкозы резко падает, и этому соответствует снижение до уловимых следов радиоактивности всех исследованных аминокислот на фоне пониженной активности предшественника. Таким образом, можно полагать, что глицин, а тем более уже известные глюкогенные аминокислоты являются субстратом, используемым мозгом и печенью для глюконеогенеза.

В литературе часто встречается указание на то, что утилизируются мозгом неуглеводные субстраты в качестве энергетических ресурсов в том состоянии организма, когда ограничивается поступление в мозг глюкозы или в случаях нарушения ее окислительного превращения. Так, в условиях перегрузки мозга кровью без глюкозы («упрощенной кровью») в течение часа мозг продолжает функционировать нормально, о чем свидетельствуют данные ЭЭГ, а дыхательный коэффициент при этом снижается до 0,56—0,8 (Abood, Geiger, 1955). Следовательно, в этих условиях мозг использует другие вещества, к числу которых относятся аминокислоты (Geiger, 1957; Geiger a. oth., 1960; Г. С. Хачатрян, 1967), молочная и пировиноградная кислоты (Е. Ф. Иваненко, А. С. Войнар, 1942 а, 1953; Г. С. Хачатрян, 1967), липоиды и нуклеиновые кислоты (Gerard, 1955; Г. С. Хачатрян, 1967).

Г. С. Хачатрян (1967) убедительно показал, что гликолипиды утилизируются мозгом при корковом торможении. Krebs и oth. (1963), а также другие, ранее нами цитированные авторы, в изотопных опытах обнаружили, что глюконеогенез резко усиливается при ограничении углеводов или голодании. При наркозе в мозг меньше поступает глюкозы и больше лактата и пирувата, чем в норме и, очевидно, в этих условиях мозг меньше использует глюкозу для ресинтеза гликогена и начинает превращать в углеводы молочную, пировиноградную, α -кетоглутаровую кислоты, аминокислоты, ацетат, липоиды и другие вещества (Himwich, 1951; Г. С. Хачатрян, 1967; Е. Ф. Иваненко и А. О. Войнар, 1942 а, б; Е. Ф. Иваненко, 1954; Е. Ф. Иваненко и др., 1967, 1968, и др.).

На фоне нембуталового наркоза, который сам по себе резко повышает содержание лактата в крови, дыхание 40% смесью CO_2 сопровождается снижением концентрации лактата (Laborit, Baron, 1967). Авторы полагают, что в этом случае CO_2 способствует через карбоксилирование пирувата ускорению утилизации лактата в реакции глюконеогенеза. Промежуточным метаболитом глюконеогенеза является ФЭП, накопление которой в мозгу при наркозе свидетельствует об усилении ресинтеза углеводов в нервной ткани в условиях торможения.

ФЭП МОЗГА ПРИ НАРКОЗЕ

Д. Л. Фердман и С. Ф. Эпштейн (1946) исследовали аэробный синтез ФЭП из различных субстратов, в первую очередь из молочной кислоты. Эти опыты проводились на ткани измельченной грудной мышцы голубя, которая при добавлении соответствующих суб-

стратов инкубировалась в течение 90 мин при 40° аэробных условиях в 2% растворе бикарбоната натрия. После инкубации белки осаждались трихлоруксусной кислотой и в безбелковом субстрате определялось содержание неорганической фосфорной кислоты и ФЭП. Наличие фосфоэнолпировиноградной кислоты устанавливалось благодаря ее способности мгновенно расщепляться в присутствии ионов ртути в щелочной среде с образованием неорганической фосфорной кислоты.

Цитируемыми авторами осуществлялся синтез ФЭП в мышечной ткани при добавлении к ней молочной кислоты, C₄-дикарбоновых кислот (яблочной, фумаровой, щавелевоуксусной), лимонной и пировиноградной кислоты. При этом исследовалось также влияние АТФ и фтористого натрия на протекание синтеза ФЭП из добавленного субстрата.

В результате проведенных таким образом исследований авторы установили, что при инкубации измельченной мышечной ткани в присутствии лактата и дикарбоновых кислот осуществляется образование ФЭП, сопровождающееся уменьшением содержания добавленной неорганической фосфорной кислоты. Окислительный синтез ФЭП из лактата, сукцината, фумарата, малата и ЩУК протекал в присутствии фтористого натрия, тормозящего гликолитическое образование ФЭП. Опыты, предпринятые в данном направлении, показали, что все перечисленные вещества являются субстратом для синтеза ФЭП. Подобные результаты были получены, когда в качестве субстрата для синтеза ФЭП бралась лимонная кислота. При этом добавление АТФ усиливало синтез ФЭП. Самый высокий уровень синтеза ФЭП измельченной мышечной тканью авторы наблюдали из пировиноградной кислоты, добавленной в качестве субстрата. Этот синтез осуществлялся как в присутствии, так и в отсутствии фтористого натрия — парализатора гликолиза.

Таким образом, Д. Л. Фердман и С. Ф. Эпштейн (1946) выявили возможность синтеза ФЭП в мышцах из дикарбоновых кислот, из лактата и пирувата.

В наших опытах исследовался процесс синтеза ФЭП в мозгу у различных животных в норме и под влиянием наркоза. Мы основывались на результатах наших исследований, показавших в мозгу при наркозе преобладание ресинтеза углеводов над их распадом.

В литературе указаны различные пути ресинтеза углеводов из неуглеводных субстратов и в каждом из них встречается ФЭП как промежуточный продукт ресинтеза. Это побудило проследить образование ФЭП в головном мозгу мышей, крыс и кроликов при эфирном наркозе в опытах *in vivo*, *in vitro* в разные сроки наркотического эффекта (Е. Ф. Иваненко, 1949а, б, 1950, 1954).

Мы убедились в том, что через 2—3 мин после начала вдыхания паров эфира, смешанных с кислородом, у мышей наступало состояние повышенного возбуждения, через 5—8 мин мыши начи-

нали засыпать, но сон в этот период был поверхностным, и через 10—15 мин мыши впадали в глубокий наркотический сон с потерей соответствующих рефлексов. В различное время с момента сна мыши быстро обезглавливались, бралась ткань мозга, анализировалась на содержание в ней неорганического фосфора и фосфора фосфоэнолпирувата — ФЭП. Сравнительные данные показали (рис. 9), что в норме в мозгу белых мышей фосфор ФЭП отсутствует и количество неорганического фосфата составляет в среднем 76,3 мг%.

В мозгу у тех же животных под влиянием 20-минутного эфирного наркоза количество неорганического фосфора уменьшается

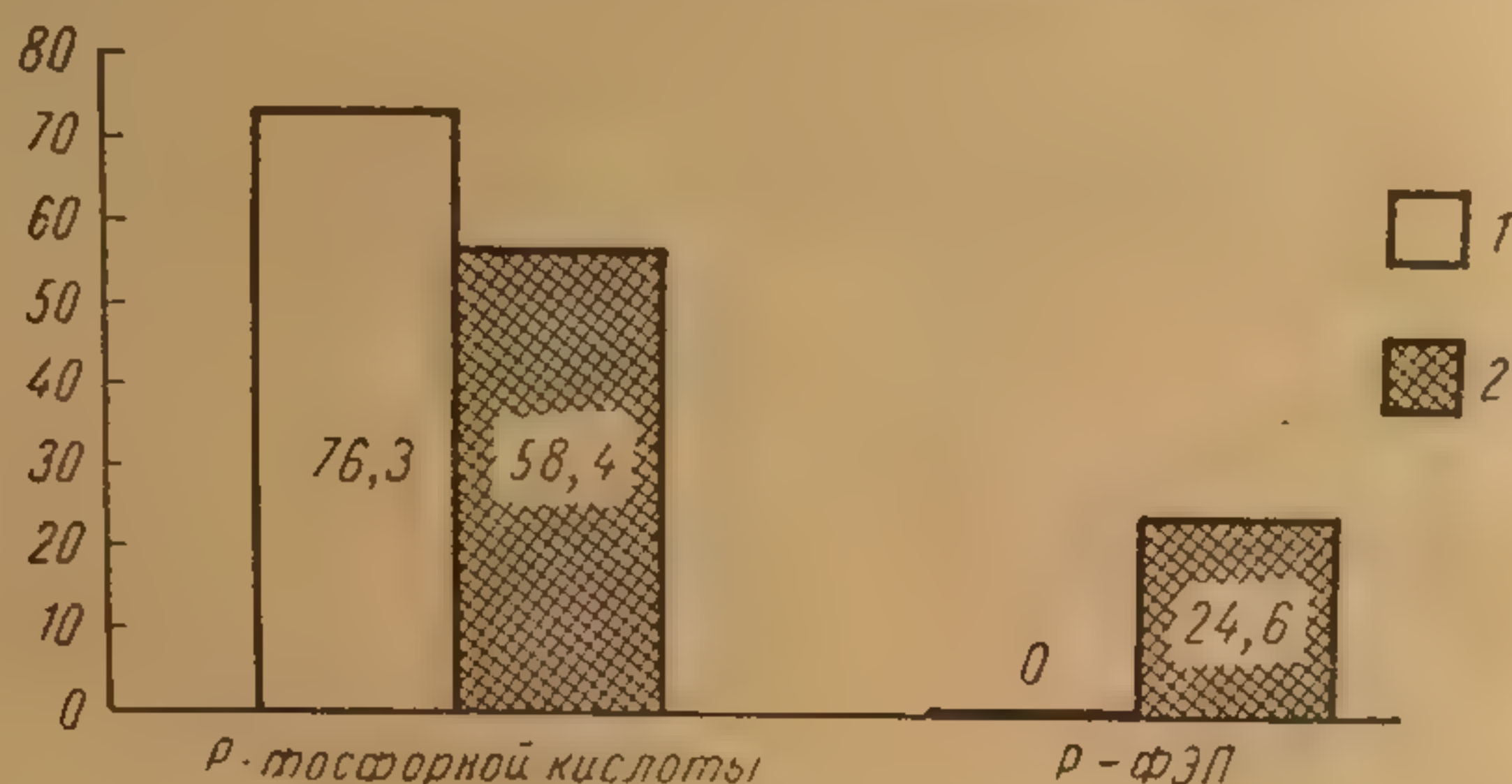


Рис. 9. Влияние наркоза на накопление фосфора ФЭП в головном мозгу белых мышей (в мг%).

до 58,4 мг%, т. е. на 23,9% по сравнению с нормой, а содержание фосфора фосфоэнолпировиноградной кислоты (Р-ФЭП) составляет в среднем 24,6 мг%.

Следовательно, под влиянием наркоза в мозгу белых мышей, наряду со снижением количества неорганического фосфора, накапливается фосфор ФЭП, который в норме в мозгу совсем не выявляется.

При анализе полученных данных обращает на себя внимание тот факт, что кратковременный наркоз, длящийся не больше 10 мин, дает еле заметное появление Р-ФЭП в головном мозгу, а при более длительном наркозе отчетливо повышается содержание Р-ФЭП в мозгу белых мышей, достигая через 50 мин 87,0 мг% (рис. 10), т. е. с большей глубиной наркоза связано более значительное накопление Р-ФЭП в ткани головного мозга (Е. Ф. Иваненко, 1949а, б, 1954).

Нами была выполнена серия опытов *in vitro*, проводившаяся в условиях, аналогичных тем, которые были предложены Д. Л. Фердманом и С. Ф. Эпштейн (1946) для определения окислительного синтеза ФЭП из лактата в мышечной ткани.

Оказалось, что ткань мозга без влияния наркотических средств, несмотря на добавление при ее инкубации фосфата и лактата, не

содержала Р-ФЭП. Под влиянием эфира, добавленного в ту же инкубационную смесь, при той же постановке эксперимента, обнаруживался Р-ФЭП в количестве от 14 до 52 мг %.

Более убедительные результаты были получены на крысах, которые предварительно подвергались воздействию 30-минутного общего эфирного наркоза. В этих опытах при инкубации ткани мозга без добавления к ней эфира, фосфата и лактата определялось 30 мг % Р-ФЭП, при добавлении фосфата и эфира даже в условиях исключения лактата количество Р-ФЭП возрастало до 41,0 мг %.

В ткани мозга крыс, находившихся под общим наркозом при условии дополнительного введения в инкубационные сосудики эфира, фосфата и лактата, обнаруживалось 118,0 мг % Р-ФЭП.

Из представленного материала, полученного в опытах *in vivo*, а также в модельных экспериментах, следует, что в мозгу интактных животных ФЭП не обнаруживается. Очевидно, в условиях гликолитического образования ФЭП в непрерывном потоке реакций, следующих одна за другой, переходит в следующий этап, что делает невозможным его количественное определение.

При наркозе ФЭП накапливается в значительных количествах, возрастающих пропорционально степени воздействия наркотических средств. Эти наши данные были частично подтверждены К. В. Фомиченко (1959), показавшим, что введение крысам брома приводит к накоплению ФЭП в мозговой и мышечной тканях. М. Акулова (1957) обнаружила ФЭП в нервной ткани крыс при торможении, вызванном хлоралгидратом.

Имеющиеся экспериментальные данные свидетельствуют о том, что при наркозе в мозгу стимулируется синтез углеводов из неуглеводных продуктов и в связи с этим в нервной ткани создаются благоприятные условия для временного накопления ФЭП, этого промежуточного звена общей цепи реакций глюконеогенеза. В этом случае ФЭП не успевает перейти в дальнейший этап своего превращения, быть может, потому, что наркоз тормозит фосфофазную реакцию переноса фосфорных групп на АДФ и процесс образования ФЭП протекает с большей скоростью, чем последующее ее превращение в углеводы. Имеются все основания считать, что при наркозе усилен процесс глюконеогенеза.

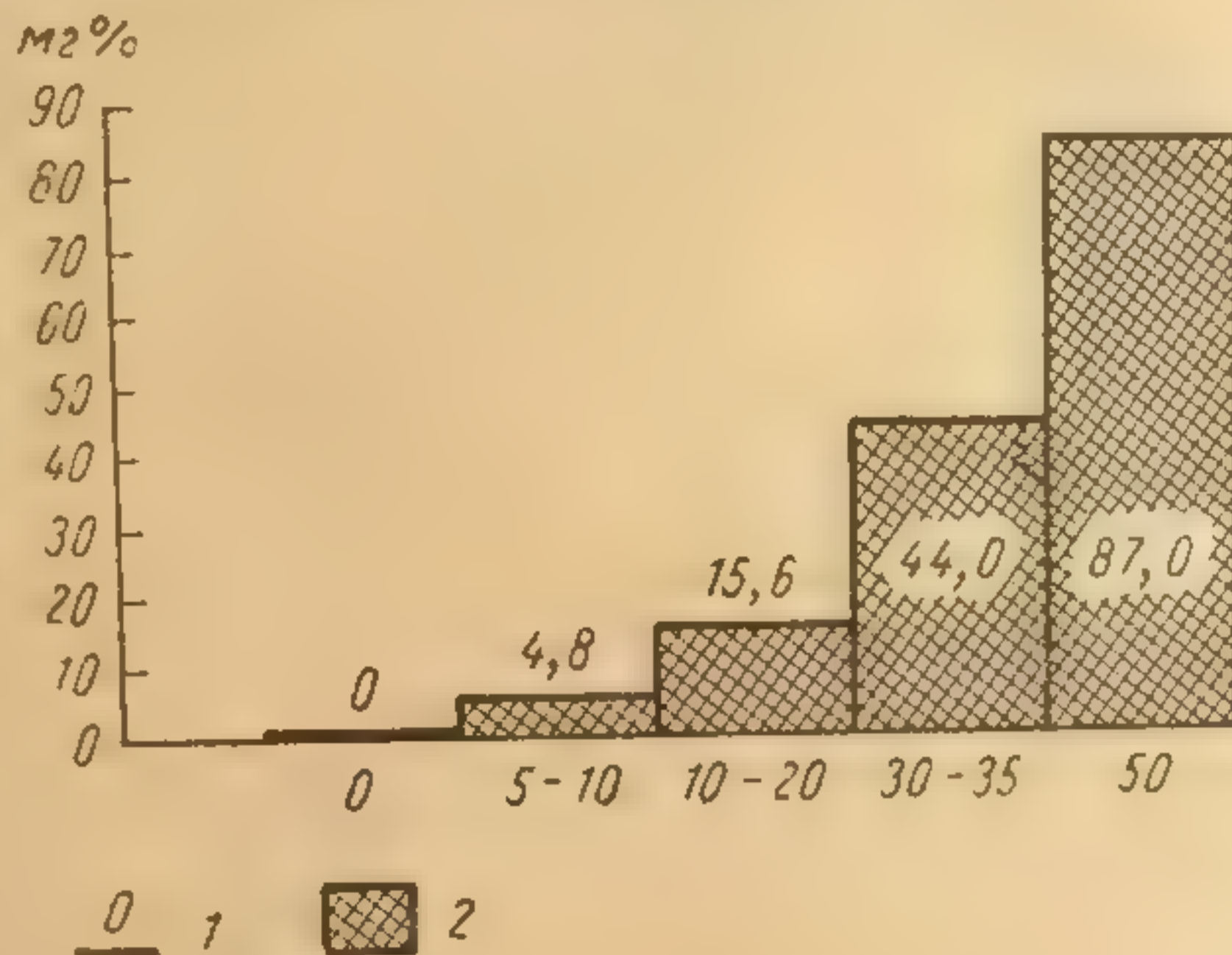


Рис. 10. Влияние продолжительности действия наркоза на количество фосфора ФЭП в головном мозгу белых мышей.

По горизонтали — продолжительность действия наркоза в минутах; 1 — до наркоза; 2 — действие эфира.

КАРБОАНГИДРАЗА МОЗГА ПРИ НАРКОЗЕ

Как уже указывалось, начальным этапом превращения пирвата в ЩУК и затем в ФЭП при глюконеогенезе является фиксация CO_2 пировиноградной кислотой. Достоверно показано, что углекислота используется организмом для различных биосинтезов, в том числе и для образования углеводов (Hastings a. oth., 1949; Streeve a. oth., 1949; Topper, Hastings, 1949; Plaut, Lardy, 1950, др.). Раньше считали, что угольный ангидрид используется для биосинтеза лишь в растениях и микроорганизмах, а в животных тканях является ненужным, конечным продуктом обмена веществ. В настоящее время вопрос об использовании CO_2 в биосинтетических процессах животной клетки решен положительно. Еще в начале 50-х годов появились работы, указывающие на такую возможность в животных тканях (Evans, Slotin 1941; Wood a. oth., 1942). В опытах *in vitro* у животных было показано, что пировиноградная кислота способна превращаться в щавелевоуксусную путем фиксации CO_2 в присутствии специфического белка, неорганического фосфата, дифосфотиамина, Mg^{++} и т. п. (Wood a. oth., 1942). Уже тогда некоторые авторы считали, что реакция карбоксилирования является начальной ступенью процесса превращения пировиноградной и молочной кислот в гликоген (Kalkar, 1939; Solomon a. oth., 1941; Buchanan a. oth., 1946, и др.).

Lorber и др. (1950) показал, что изолированное работающее сердце использует CO_2 для образования гликогена и что этот процесс необходим для функционирования данного органа.

Для выяснения вопроса о роли гликогена в мозговой и печеночной тканях М. И. Прохорова (1954) применила радиоактивный углерод в виде $\text{NaH}^{14}\text{CO}_3$. В этих исследованиях было выявлено, что гликоген печени голодных крыс через 30 мин — 6 ч после введения $\text{NaH}^{14}\text{CO}_3$ обладает высокой степенью радиоактивности, причем уровень фиксации $^{14}\text{CO}_2$ зависит от предшествовавшего количества гликогена в печени и от содержания сахара в крови.

Полученные данные можно расценить таким образом, что при отсутствии запасов собственного гликогена и при недостаточном притоке к печени глюкозы печень энергично синтезирует гликоген в реакции глюконеогенеза с использованием CO_2 .

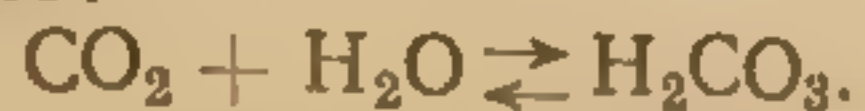
При введении животным меченого по углероду бикарбоната в сочетании с глюкозой уровень фиксации углекислоты гликогеном печени понижается в 4—6 раз. Из этого можно заключить, что при условии значительного поступления в печень глюкозы образование гликогена из трехуглеродных соединений снижается и уступает место образованию гликогена из глюкозы.

С. Г. Генес и Н. Т. Дементий (1940) косвенным путем пришли к тем же выводам, что и М. И. Прохорова (1954). При исследовании газообмена печени ими было обнаружено, что печень здоровых, но голодных собак, несмотря на задержку кислорода, энергично

удерживает из крови углекислоту. По-видимому, последняя фиксируется трехуглеродными соединениями в процессе ресинтеза гликогена.

Очевидно, аналогичная ситуация создается в мозгу при наркозе, когда нервная ткань снижает удержание глюкозы из притекающей крови. Накопление ФЭП при наркозе позволяет считать, что в этих условиях в мозгу повышен глюконеогенез, а следовательно, усилена фиксация CO_2 пируватом, при образовании ЩУК.

Известно, что обмен CO_2 тесно связан с активностью фермента угольной ангидразы или карбоангидразы. Сокращенно мы назовем его КА. Карбоангидраза является ферментом, обратимо ускоряющим следующую реакцию:



Этот фермент был так назван по субстрату, на который он действует. С достоверностью установлено, что КА представляет собой двухкомпонентную систему, в которой цинк образует активную часть простетической группы, стехиометрически связанной с белком.

Для выяснения роли КА особенно много сделано нашими русскими учеными (Е. М. Крепс, 1945; Е. М. Крепс и др., 1945; Н. А. Вержбинская, 1945, и т. д.). Оказалось, что КА содержится в основном в эритроцитах крови позвоночных животных и не найдена в плазме. В лаборатории, руководимой Е. М. Крепсом, отмечено отсутствие параллелизма между изменениями активности КА по реакции гидратации и дегидратации (Крепс, 1945).

Не касаясь роли КА в крови и других тканях, охарактеризуем кратко этот фермент, содержащийся в головном мозгу. В обкладочных клетках слизистой желудка, в панкреатической железе, в газовой железе рыб и т. д. наличие этого фермента связывается с функцией органа, зависящей от мобилизации больших количеств бикарбонатного иона.

Обнаружение КА в сетчатке и хрусталике глаза трудно было объяснить взаимодействием с бикарбонатными ионами, после чего впервые стали считать, что этот фермент участвует и в других видах клеточного обмена. Известно, что эти ткани отличаются, подобно эритроцитам, большой интенсивностью аэробного гликолиза. В этой связи заслуживает особого внимания мозг. Он обладает высоким дыхательным коэффициентом, следовательно, продуцирует относительно большее количество CO_2 и вместе с тем очень тонко реагирует на колебания в напряжении CO_2 крови и собственных клеток. Поэтому естественно было предположить, что мозг должен обладать механизмом, обеспечивающим своевременную и быструю утилизацию CO_2 в нервной ткани.

Впервые в мозгу КА обнаружена Е. М. Крепсом, Н. А. Вержбинской (1943), которые убедительно показали, что КА всегда содержится в ткани мозга и ее активность составляет 10—12% от активности эритроцитов. Количество фермента в мозгу является довольно постоянной величиной для каждого вида животных, но различается у разных видов. Н. А. Вержбинской (1945) было подчеркнуто, что

у животных с более развитой ЦНС и более сложной высшей нервной деятельностью на первое место по активности КА выдвигается передний мозг — большие полушария и часто мозжечок. Очевидно, это можно связать с уровнем метаболизма при соответствующем развитии мозга.

Можно полагать, что содержание КА в том или ином отделе мозга связано с интенсивностью обмена веществ и соответствующим уровнем его функциональной активности. Отмечено, что повышенное давление кислорода в воздухе и сахарная нагрузка ослабляют активность КА (Е. М. Крепс, 1945).

Из экспериментов, касающихся исследования активности КА под влиянием фармакологических воздействий, можно назвать немногие. Имеется работа, в которой исследовалась активность КА крови кроликов под влиянием атропина, адреналина, стрихнина, морфина и гистамина, а на людях — эфедрина и фенамина (И. М. Хазен, 1947). В ней отмечено, что атропин усиливает активность карбоангидразы крови, эфедрин вызывает незначительное повышение ее активности у человека (от 2,4 до 2,7), а фенамин дает слабое увеличение и в отдельных случаях даже снижение ее активности. Указывалось в литературе на повышенное содержание КА в стволовой части мозга при судорогах от эпилептогенных раздражителей (Е. А. Захария, 1968). В то же время Н. Д. Бакулин (1954) описал падение активности карбоангидразы в головном мозгу при воздействии кордиазола, кофенна, кордиамина, стрихнина, при этом отметил, что в разных отделах мозга имеются некоторые отличия в активности КА при введении одного и того же вещества. Так, кордиазол вызывает снижение активности этого фермента в коре и белом веществе больших полушарий мозга, но оказывает противоположный эффект на фермент подкорковой области, среднего и продолговатого мозга.

Особенно интересно то, что в опытах названного автора снотворные средства (такие, как амитал натрия и мединал) повышали активность КА во всех отделах мозга крыс и кошек.

Факты отсутствия ФЭП в мозгу контрольных животных и накопления этого вещества при наркозе подтвердили предположение об усилении глюконеогенеза, а следовательно, и фиксации CO_2 при торможении.

Имеются указания А. М. Михлина и З. С. Броновицкой (1945), а также Ruben, Kamen (1940), Wood и oth. (1942) на положительную роль гидратации двуокиси углерода при карбоксилировании кетокислот, в том числе и пирувата. Реакцию гидратации, как известно, катализирует фермент карбоангидраза. В этой связи нам интересно было проследить ее активность в мозгу при наркозе.

Активность фермента определялась нами по методике Brinkman, позволяющей судить об изменении активности КА по реакции гидратации CO_2 на основании сопоставления времени реакции в контрольной пробе и в пробе, к которой прибавлено определенное количество тканевой суспензии. Результаты выражались в ус-

ловных единицах КА на 1 мг влажного веса мозговой ткани (Е. Ф. Иваненко, 1949 б).

Результаты опытов (рис. 11) показали, что в ткани мозга белых мышей под влиянием эфирного наркоза активность КА повышается на 61% от нормы, а при воздействии гексенала — на 25% по сравнению с исходными показателями. У контрольных крыс активность КА в мозгу ниже, чем у мышей, но, как и у последних, под влиянием эфирного наркоза она возрастает на 54%, а под влиянием гексенала на 15%.

Следовательно, под влиянием эфира и гексенала происходит увеличение активности КА головного мозга мышей и крыс, однако под влиянием гексенала этот процесс менее выражен, чем при эфирном наркозе. Дальнейшими исследованиями было показано, что кратковременный наркоз менее эффективен, чем более длительный. Кроме того, у голодных животных действие наркоза проявлялось сильнее, чем у сытых (Е. Ф. Иваненко, 1954).

Так, у голодных крыс 10—15-минутный эфирный наркоз повышал активность фермента в головном мозгу до 170%, а более длительный (25—35-минутный) — до 210% от нормы. У сытых животных кратковременный наркоз вызывал увеличение активности КА мозга лишь до 130%, а более длительный — до 150% от контрольных показателей. Та же закономерность прослежена и при воздействии гексенала.

Следовательно, при наркозе повышается в мозгу активность КА, причем этот эффект находится в прямой зависимости от длительности наркоза и в обратной от сытости животного. Абсолютные показатели активности фермента в мозгу у сытых животных выше, чем у голодных, а при наркозе эти сдвиги носят противоположный характер. Тот факт, что при наркозе в мозгу усиливается активность КА, определяемая по реакции гидратации, является косвенным доказательством усиления ресинтеза углеводов из неуглеводных продуктов (глюконеогенеза), требующего этапа фиксации CO_2 .

Подводя краткий итог исследованиям по изучению содержания ФЭП и КА мозга, следует подчеркнуть, что при наркозе накапливается в нервной ткани ФЭП и усиливается активность КА, необходимая для осуществления первого этапа преобразования пирувата в ФЭП на пути глюконеогенеза. Такой эффект значительно

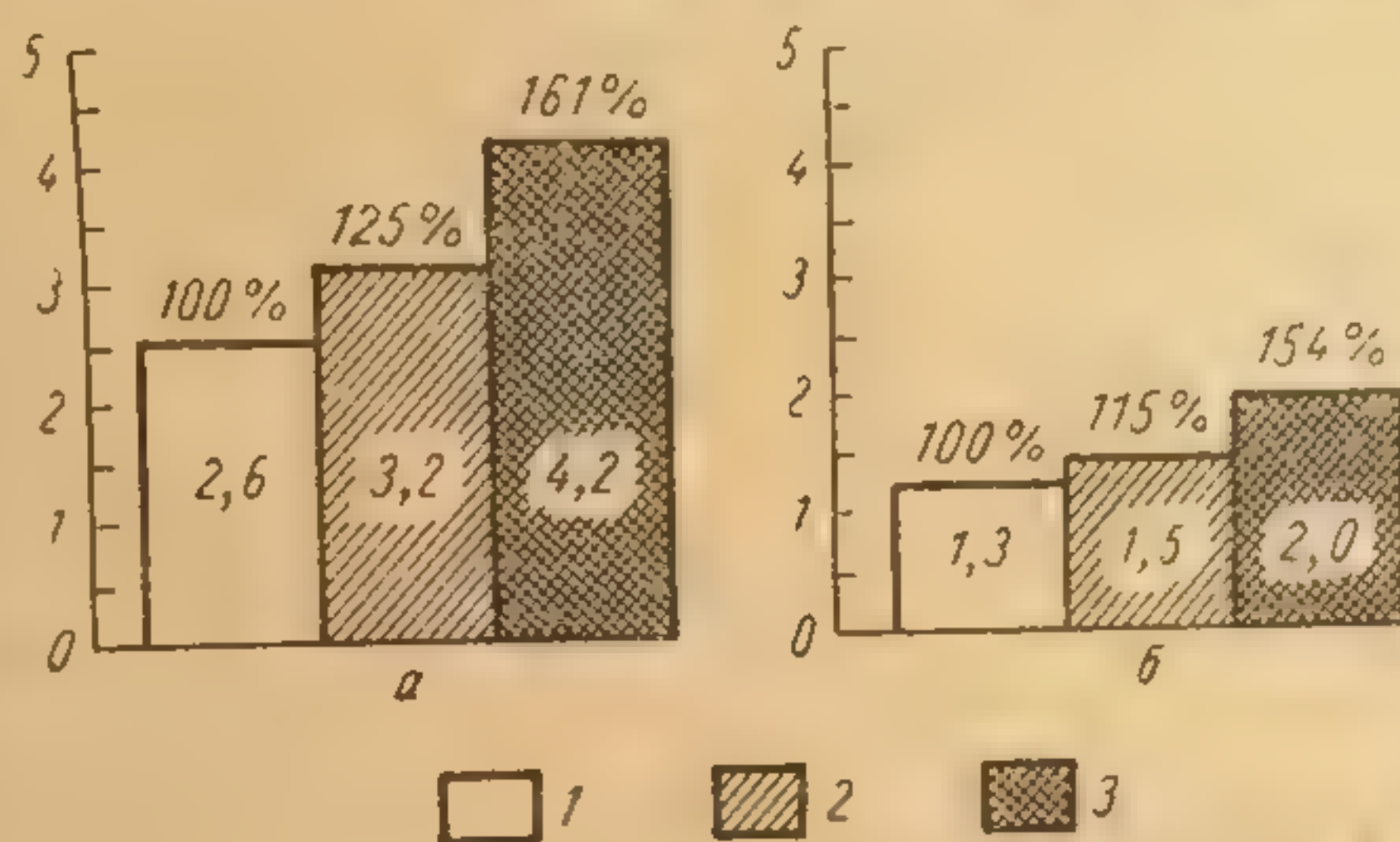


Рис. 11. Влияние наркоза на активность карбоангидразы (КА) головного мозга белых мышей (а) и крыс (б).

По вертикали — активность КА в условных единицах; 1 — до наркоза; действие гексенала (2), эфира (3).

от эфирного наркоза в сравнении с действием гексенала, находится в прямой зависимости от длительности наркоза и проявляется в большей степени у голодных животных, чем у сытых.

Результаты, представленные в этой главе, подтверждают заключение о преобладании в мозгу ресинтеза углеводов над их распадом при торможении, вызванном различными фармакологическими средствами.

Глава 6

ВЛИЯНИЕ НАРКОЗА НА АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В РАСЩЕПЛЕНИИ И СИНТЕЗЕ ПОЛИСАХАРИДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Известно, что основными регуляторами клеточного и органического метаболизма являются ферменты. От их биосинтеза и активности зависит интенсивность обмена веществ и направление обмена (в сторону анаболизма или катаболизма) того или иного субстрата. Почти все остальные биологически активные соединения влияют на метаболизм через ферменты.

Многочисленными исследованиями установлено, что в мозгу при наркозе преобладает ресинтез углеводов над их распадом. Убедительным доказательством этого являются данные об активности ферментов, участвующих в обмене углеводов.

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФЕРМЕНТОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В НАЧАЛЬНЫХ ЭТАПАХ РАСПАДА И СИНТЕЗА УГЛЕВОДОВ

Роль амилазы в расщеплении гликогена мозга была установлена исследованиями Е. Я. Рашба (1948), А. В. Палладина и Е. Я. Рашба (1948), Е. Я. Рашба и Е. П. Готовцевой (1949) и др. Позднее стало известно, что в мозгу действуют несколько ферментов: α -амилаза (α -1,4-глюкан-4-глюканогидролаза), β -амилаза (α -1,4-глюкан-мальтогидролаза) и γ -амилаза или α -1,4-глюкан-глюкогидролаза (Е. Л. Розенфельд и др., 1965). Из них α - и γ -амилазы являются эндоферментами.

Механизм действия α -амилазы хорошо изучен для различных тканей, особенно печени, где она равномерно распределена между растворимой частью цитоплазмы и клеточными структурами (Mc Geachin, Potter, 1960). α -Амилаза разрывает полисахарид на осколки (декстрины) вплоть до мальтозы; β -амилаза является экзоферментом, который рвет α -глюкозидную связь на конце цепи, следовательно, не образует декстринов. В основном она содержится в растениях.

В последнее десятилетие уделяется большое внимание глюко-амилазе (иначе называется γ -амилазой, амилоглюкозидазой, α -глюкозидазой и т. п.). Е. Л. Розенфельд (1959) было показано, что ферментные препараты из селезенки и печени быка и кролика, лишенные α -амилазы, могут расщеплять гликоген под влиянием γ -амилазы с образованием глюкозы.

В настоящее время различают два типа γ -амилаз: так называемые кислые и нейтральные γ -амилазы, которые отличаются между собой, по-видимому, не только свойствами, но и локализацией в клетках. Важно отметить, что активность другого фермента, расщепляющего гликоген,— фосфорилазы является наименьшей именно в тех органах животного, где активность γ -амилазы наибольшая (селезенка, мозг, сердечная мышца, легкие). Наиболее высока активность фосфорилазы в скелетных мышцах, т. е. там, где активность γ -амилазы низка. По-видимому, определенное соотношение активностей этих двух ферментов имеет свой физиологический смысл. Взаимоотношения этих ферментов приобретают особое значение в тех случаях, когда в организме возникает потребность в быстром освобождении глюкозы из гликогена.

Е. Я. Рашба и Е. П. Готовцева (1949) на основании своих исследований предложили возможную схему начальных превращений углеводов в мозгу, где представлены амилаза, α -глюкозидаза и расщепляющая гликоген фосфорилаза. Нет сомнений в том, что эта схема должна быть дополнена. Позднее было обнаружено, что в начальных этапах расщепления гликогена печени, мышц и мозга может принять участие, наряду с α -глюканфосфорилазой, также деветвящий фермент (α -1,6-амилоглюкозидаза), который рвет α -1,6-связи в гликогене и декстринах (Cori, Larner, 1951; Mc William, 1958, и др.).

Амилаза, расщепляющая гликоген фосфорилаза и деветвящий фермент осуществляют начальные этапы распада гликогена до глюкозы, либо глюкозо-1-фосфата, а более глубокий распад углеводов требует участия других ферментов.

Для образования глюкозы из ее фосфорного эфира глюкозо-1-фосфата необходимо наличие специфической фосфатазы, содержащейся в головном мозгу. Помимо этой фосфатазы, имеются неспецифические, расщепляющие фосфорные эфиры гексоз и глицерофосфата. Глюкоза в процессе ее утилизации в мозгу прежде всего подвергается фосфорилированию при участии гексокиназы (АТФ: D-гексоза-6-фосфотрансферазы). А. В. Палладин (1965) подчеркнул, что этот фермент содержится как в сером, так и в белом веществе мозга и катализирует там фосфорилирование глюкозы за счет фосфатной группы АТФ с образованием глюкозо-6-фосфата.

Функционально более сложные и более важные отделы ЦНС (серое вещество больших полушарий и мозжечок) характеризуются наибольшей активностью гексокиназы (А. В. Палладин и Н. М. Полякова, 1953). Это согласуется с фактом, что в сером

веществе головного мозга интенсивно протекает процесс гликолиза (Э. Б. Сквирская, 1938), требующий участия гексокиназы, а также фруктозодифосфатаальдозазы, АТФ-азы и т. п. ферментов, хорошо представленных в этом отделе мозга (А. В. Палладин, Ц. М. Штутман, 1948; А. В. Палладин и Н. М. Полякова, 1949; А. В. Палладин, 1952).

Гексокиназа является одним из регулирующих факторов обмена глюкозы мозга. Экспериментально доказана ее высокая активность в мозговой ткани. Так, Long (1961) показал, что активность этого фермента в мозгу равна 24—25 ед., что значительно выше, чем в исследованных им других тканях (печень, мышца, надпочечник и др.). Г. С. Хачатрян (1967) в мозгу также установлена высокая гексокиназная активность, равная $22,25 \pm 0,55$ ед. Несколько меньшие величины по сравнению с данными Long автор объясняет действием применявшегося им жидкого воздуха.

Значение гексокиназной реакции велико, если учесть, что 80% потребляемой мозгом энергии покрывается за счет углеводов, в основном глюкозы.

В нервной ткани найдены активаторы и ингибиторы гексокиназы, изучена их связь с некоторыми психическими заболеваниями (Weill-Malherbe, 1950). Образование в мозгу глюкозо-6-фосфата под влиянием гексокиназы происходит, по мнению этого автора, со скоростью в среднем 390 $\mu\text{моль/ч}$ на 1 г мозговой ткани. Им показано, что активность гексокиназы зависит от концентрации глюкозы, а также АТФ и глюкозо-6-фосфата, высокая концентрация которых тормозит гексокиназу. В норме в мозгу торможение активности этого фермента почти исключено, ибо АТФ там находится не больше 3 $\mu\text{моль/г}$ и мало содержится глюкозофосфатов.

Гексокиназная реакция мозговой ткани играет особую роль также в транспорте глюкозы через мозговой барьер. Гексокиназа, фосфорилируя глюкозу, уменьшает концентрационный градиент глюкозы в мозговой ткани и в результате метаболизма части молекул глюкозофосфата создаются условия, содействующие прохождению глюкозы через мембраны.

В ткани мозга содержится также фермент фосфоглюкомутаза, обеспечивающий обратимое превращение глюкозо-1-фосфата в глюкозо-6-фосфат. Эта реакция обратима и, очевидно, превращение глюкозо-6-фосфата в глюкозо-1-фосфат является одним из важных путей метаболизма углеводов этого органа. Исследование активности фруктозодифосфатаальдозазы различных отделов мозга показало, что большую активность она имеет в мозжечке и сером веществе коры больших полушарий и менее активна альдозаза белого вещества и продолговатого мозга (А. В. Палладин, Н. М. Полякова, 1949).

В мозгу представлены различные пути превращения глюкозы, в том числе и пентозный цикл, хотя сведений о нем (для нервной ткани) в литературе мало и они довольно противоречивы. Этот

путь окислительного расщепления глюкозы был назван В. А. Энгельгардтом (1947) апотомическим. Пентозный цикл часто называют также гексозомонофосфатным шунтом. Он доставляет организму пентозы (рибозу, дезоксирибозу), необходимые для биосинтеза многих биологически важных соединений и поэтому занимает большое место в метаболизме углеводов печени (Muntz, Murphy, 1957).

Апотомический путь окислительного превращения глюкозы представлен также и в тканях мозга, где имеются ферменты пентозного цикла (Dickens, Glock, 1951; Г. С. Хачатрян, 1961; Krass a. oth., 1967, и др.). От многих факторов зависит, какой из процессов превращения глюкозы будет преобладать. К таким факторам относится, например, концентрация образующихся метаболитов, что в свою очередь связано с функциональным состоянием нервной системы. Так, хлорпромазин в ткани головного мозга морской свинки увеличивает, а амитал натрия снижает активность ферментов гексозомонофосфатного шунта (Hotta a. oth., 1968).

Этот, хотя и неполный перечень ферментов, расщепляющих углеводы в головном мозгу, указывает на существование в этом органе энзимологического ансамбля, обеспечивающего различные пути распада гликогена до глюкозы и последующего преобразования этого моносахарида.

Ферменты, участвующие в синтезе полисахаридов мозга, были всесторонне исследованы в лаборатории А. В. Палладина. А. В. Палладин и Б. И. Хайкина (1950) обнаружили активную фосфорилазу в больших полушариях головного мозга и в мозжечке. Е. Е. Гончарова (1957) на основании полученных данных пришла к заключению, что наивысшей активностью этот фермент обладает в больших полушариях и в мозжечке.

В лаборатории А. В. Палладина обнаружено, что в печени и мышцах фосфорилаза действует в основном в направлении распада гликогена, а в мозгу в направлении синтеза (Е. Я. Рашба, 1948; Б. И. Хайкина и Е. Е. Гончарова, 1949; А. В. Палладин, 1949). Дальнейшее развитие этот вопрос получил с открытием в мозгу различных фосфорилаз. Фосфоролитическая реакция в нервной ткани осуществляется в присутствии 4 различных белков-ферментов: фосфорилазы А (ФА), фосфорилазы Б (ФБ), фосфопротеин-фосфатазы (PR-энзим Co_i) и фосфорилазокиназы, полученной в настоящее время в чистом виде из печени, скелетных мышц и других тканей. При действии этого энзима в присутствии АТФ, магния или марганца неактивная ФБ превращается в активную ФА. При этом две молекулы фосфорилазы Б превращаются в одну ФА с молекулярным весом таким же, как у димера ФБ. ФА в свою очередь под влиянием фосфопротеинфосфатазы в присутствии тех же ионов может гидролитическим путем потерять фосфат и вновь превратиться в исходные две молекулы ФБ. Обычно реакция сдвинута в сторону необратимой активации ФБ. Для активности фосфорилазы необходимы пиридоксальфосфат и тимо-

ловые группы фермента. Адреналин и глюкагон участвуют в активации фосфорилазы. Регуляция активности ФА и ФБ, состоящая из 4 и 2 субъединиц, происходит на уровне четвертичной структуры и решающим фактором является равновесие процессов ассоциации — диссоциация. Обе фосфорилазы относятся к аллостерической группе ферментов (П. Л. Вульфсон, Л. С. Сколышева, 1965).

Глюкозо-1-фосфат занимает существенное место в синтезе углеводов головного мозга. Экспериментально показано, что в процессе синтеза полисахаридов важна фосфорилаза, проявляющая активность при значениях рН от 6,2 до 5,6.

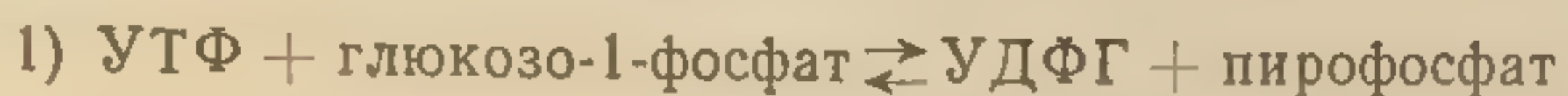
Ферментные препараты мозга кроликов (кашица, экстракт) не требуют для синтеза полисахаридов из глюкозо-1-фосфата добавления гликогена в качестве затравки, так как мозг указанных животных содержит достаточное количество своих собственных запасов полисахаридов. В то же время фосфорилаза, очищенная путем осаждения сульфатом аммония из водных экстрактов мозга, не синтезирует полисахарида из глюкозо-1-фосфата без добавления извне гликогена и адениловой кислоты.

В головном мозгу кроликов обнаружена высокая активность фосфорилазы при синтезе из глюкозо-1-фосфата полисахаридов типа гликогена, крахмала, декстринов. При рН 6,5—6 синтезирован гликоген, дающий с йодом желто-бурое окрашивание, а в более кислой среде — декстрины и крахмал, окрашивающиеся йодом в красно-бурый, фиолетовый и синий цвет.

В дальнейших исследованиях выяснилось, что при тех же значениях рН (6,2) через 30 мин образуется полисахарид типа амилодекстрина, который дает лиловое окрашивание с йодом, постепенно изменяющееся, переходя из темно-лилового (через 30 мин) до красно-бурого (при 60-минутной инкубации) (Б. И. Хайкина и Е. Е. Гончарова, 1949). Изменение окраски с йодом при рН 6,2 в различный срок инкубации объясняется тем, что в мозгу, помимо фосфорилазы, способной синтезировать полисахарид типа крахмала, содержится фермент, превращающий крахмал в полисахарид с более разветвленной структурой. В мозгу была обнаружена изомераза, превращающая крахмал в гликоген. Дальнейшими экспериментами было доказано, что фосфорилаза синтезирует крахмал, а изомераза превращает его в полисахарид типа гликогена. Поэтому этот фермент был назван крахмал-гликоген-изомеразой (Б. И. Хайкина и Е. Е. Гончарова, 1949).

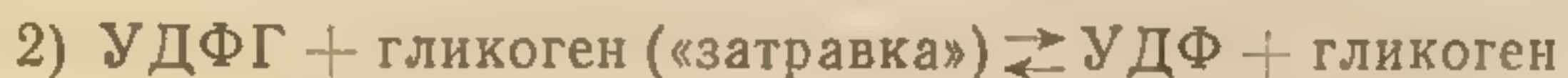
В 50-х годах нашего столетия взаимодействие фосфорилазы и амилазы в мозгу представлялось следующим образом: глюкоза, являясь основным субстратом гликолиза, превращается сначала под влиянием гексокиназы в глюкозо-6-фосфат, который при участии фосфоглюкомутазы преобразуется в глюкозо-1-фосфат, а из этого последнего под влиянием фосфорилазы синтезируется гликоген, способный расщепиться до глюкозы, но не путем фосфоролиза, а амилолиза. В дальнейшем были открыты новые пути катаболизма и анаболизма углеводов, а также ферменты, их катали-

зирующие. В настоящее время известен нефосфорилазный путь образования гликогена из глюкозы. Толчком к его открытию послужило изучение специфической пирофосфорилазы УДФГ дрожжей (Kalskar a. oth., 1953). На первом этапе образуется УДФГ (уридиндифосфоглюкоза) из УТФ и глюкозо-1-фосфата в присутствии фермента УДФГ — пирофосфорилазы (УТФ: α -D-глюкозо-1-фосфатуридилтрансфераза):



Эта реакция сопровождается небольшим изменением свободной энергии и, следовательно, легко обратима.

Во второй реакции остаток глюкозы от уридиндифосфоглюкозы переносится на гликоген, при этом цепочка гликогена увеличивается на один глюкозильный радикал.



УДФГ-гликогенсинтетазная реакция катализируется специальным ферментом УДФГ-гликогенглюкозилтрансферазой (УДФ-глюкоза: гликоген α -4-глюкозилтрансфераза), которую называют еще энзимом Лелуара — Кардини. Изменение свободной энергии этой реакции равно около 3,0 ккал, что свидетельствует о резком сдвиге (более, чем на 99%) в сторону синтеза гликогена (И. Ф. Сейц, 1965).

УДФГ-гликогенсинтетазная реакция активно протекает не только в печени. И. Ф. Сейцом (1965) было доказано наличие УДФ-глюкозы, УДФГ-пирофосфорилазы и УДФГ-гликогенглюкозилтрансферазы также в форменных элементах крови и в клетках костного мозга.

Остатки глюкозы из молекул уридин-дифосфоглюкозы используются для синтеза 1,4-глюкозильных связей. Так как гликоген имеет разветвленную структуру, то важной ступенью процессов биосинтеза этого полисахарида является образование связи 1—6. Точки ветвления молекулы гликогена в печени образуются под влиянием специального фермента, который Langer и др. (1952) называют амило-1,4-1,6-трансглюкозидазой, Cori (1953) — ферментом ветвления («branching enzyme»), а А. Н. Петрова (1948) — «изомеразой амилозы 4→6».

Установлено наличие изомеразы амилозы также в мозговой ткани (Б. И. Хайкина и др., 1952; Мак-Ильвейн, 1962; Б. И. Хайкина, 1962). Наличие различных путей синтеза гликогена и его распада свидетельствует о возможности тонкого уравнивания содержания гликогена в мозговой ткани. Фосфорилазная реакция, ведущая к расщеплению гликогена печени, протекает в 20—50 раз интенсивнее, чем синтетическая реакция с участием фосфорилазы. Следовательно, синтез гликогена в печени протекает в основном при участии УДФГ-гликогенсинтетазы (УДФГ-гликоген-глюкозилтрансферазы).

В условиях инкубации с глюкозо-1- ^{14}C -1 фосфатом обнаружено следующее распределение УДФГ-гликоген-глюкозилтрансферазы в мышцах — 220, в печени — 187, сердце — 166, селезенке — 37, почках — 36, в мозгу — 31 и в почках 31 условных единиц. Следовательно, уровень активности ферментов, катализирующих уридиндифосфатный путь синтеза гликогена, неодинаков в различных органах и тканях, на последнем месте находится мозг и почки. Тем не менее, в нервной ткани, наряду с другими животными тканями, гистохимическим методом обнаружен фермент УДФГ-гликоген-глюкозилтрансфераза (Takeuchi, Glenner, 1961). Оптимум действия этого фермента обнаружен при pH 7,4—8,4. Глюкозо-6-фосфат, АТФ, АМФ, цистеин, хлористый магний стимулируют, а глюкоза, Na, CN, NaF, CH_3COOH и др. угнетают активность фермента. Breckenridge и др. (1961) также обнаружили в мозгу крыс и кроликов активную ферментную систему, участвующую в синтезе гликогена из УДФГ и считают, что этот процесс зависит от концентрации глюкозо-6-фосфата.

Если учесть работы А. В. Палладина и сотрудников о высокой синтетической способности фосфорилазы мозга, то станет ясно, что в этой ткани представлены оба пути синтеза гликогена: фосфорилазный и УДФ-атный — и какой из них преобладает, пока сказать трудно. Не исключена возможность, что преобладание того или иного пути зависит от функционального состояния нервной системы.

Таким образом, в мозгу имеются ферменты как расщепляющие гликоген (α -глюканфосфорилаза, α -амилаза), так и синтезирующие этот полисахарид (α -глюкан-1-фосфорилаза, трансгликозиллаза нефосфоролитического типа, УДФГ-гликогенсинтетаза). Следует еще раз подчеркнуть важность открытия того факта, что фосфорилаза мозга в основном катализирует синтез гликогена и оказывает слабое фосфоролитическое действие (А. В. Палладин и Б. И. Хайкина, 1954; Б. И. Хайкина, Е. Е. Гончарова, 1954; А. В. Палладин, 1965). Высокую синтезирующую активность фосфорилазы мозга отметили и другие ученые (Е. Ф. Иваненко, 1953, 1954; Г. С. Хачатрян, 1961, 1967).

В норме в коре больших полушарий, в мозжечке, в хвостатом ядре и т. п. выявлена высокая активность фосфорилазы и фосфоглюкомутазы и низкая активность УДФГ-гликогенсинтетазы (Breckenridge a. oth., 1961). Тот факт, что в мозгу при pH 5,7 синтезируется полисахарид, дающий фиолетовую окраску при взаимодействии с йодом, а при pH 6,2 — коричнево-бурую, свидетельствует о том, что ферменты мозга могут обеспечивать синтез неразветвленных и ветвящихся полисахаридов.

Таким образом, совместное действие разнообразных ферментных систем обеспечивает как распад, так и синтез углеводов различной структуры.

ВЛИЯНИЕ НАРКОЗА НА АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В РАСПАДЕ И СИНТЕЗЕ ГЛИКОГЕНА МОЗГА

В отношении изменения активности ферментов мозга под влиянием различных воздействий, в частности под влиянием возбуждения и торможения, литературные данные не столь многочисленны.

Работы, выполненные в лаборатории А. В. Палладина, свидетельствуют о том, что при возбуждении, вызванном электрическим током, доведенном до судорог, возрастает в 2—3 раза активность амилазы на фоне снижения активности фосфорилазы (Б. И. Хайкина и др., 1952). При возбуждении, вызванном электрическим током и большими дозами кордианола, активность ферментов, расщепляющих гликоген, гораздо выше, чем синтезирующих, в связи с чем снижается содержание свободной фракции гликогена в больших полушариях головного мозга (Б. И. Хайкина, 1954).

Г. С. Хачатрян (1967) пришел к аналогичным выводам, когда в мозгу обнаружил при адекватном возбуждении повышенную активность расщепляющей фосфорилазы и падение ее синтетического действия. Дозы камфоры, вызывающие судороги, не изменяли активности фосфорилазы, катализирующей синтез полисахаридов, но усиливали активность расщепляющей фосфорилазы. Повышена была также при возбуждении активность гексокиназы (Г. С. Хачатрян, 1967; А. В. Палладин, 1965) и ряда других ферментов, участвующих в дальнейшем распаде углеводов. В частности, значительно усиливалась в мозгу активность дегидрогеназ глюкозо-6-фосфата и 6-фосфоглюконата при условнорефлекторном возбуждении (Г. С. Хачатрян, 1961, 1967), а следовательно, усиливались реакции пентозного цикла.

Приведенные факты свидетельствуют о том, что при возбуждении усиливаются процессы распада углеводов. Факторы, возбуждающие нервную систему, стимулируют к действию ферменты, участвующие в утилизации углеводов мозгом.

Иная ситуация создается в мозгу при торможении, вызванном различными средствами. При этом состоянии нервной системы ресинтез углеводов преобладает над распадом. К такому заключению пришли многие авторы, в том числе и мы. С целью получить доказательства преобладания при торможении процессов ресинтеза углеводов над их распадом мы приступили к изучению активности ферментов, участвующих в синтезе полисахаридов в головном мозгу при наркозе.

Прежде всего мы исследовали активность фосфорилазы мозга в норме, поскольку такие сведения в литературе до 1948 г. отсутствовали. Эту работу мы начали в лаборатории углеводов Научно-исследовательского института биохимии им. А. Н. Баха АН СССР под руководством А. Н. Петровой и Е. Л. Розенфельд.

Из мозга и мышц кроликов и собак нами был получен экстракт по методу Мейергофа, содержащий соответствующие ферменты, и выделена из него фосфорилаза по методу Кори. Оба препарата были затем испробованы на их способность синтезировать полисахариды из глюкозо-1-фосфата.

В ферментных препаратах может содержаться фосфорилаза, активная в форме «А», для активации которой применяется цистенин, и фосфорилаза, когда в качестве активатора используется адениловая кислота. Составляя соответствующим образом энциматическую смесь, мы выявляли активность определенной формы фосфорилазы в ферментном препарате, полученном из мозга и мышц, после чего была сделана попытка выяснить оптимальные условия эксперимента, установить необходимость использования затравки; сроки инкубации, проверить возможность использования гомогенатов мозга без выделения фосфорилазы и т. п.

Полученные нами результаты (Е. Ф. Иваненко, 1953, 1954) свидетельствуют о том, что фосфорилаза, выделенная из мышц кролика по методу Кори, активна в форме А и требует цистенина в качестве активатора, а фосфорилаза, полученная таким же способом из мозга кроликов и собак, активна в направлении синтеза гликогена из глюкозо-1-фосфата в присутствии адениловой кислоты в качестве активатора.

Оказалось далее, что в экстракте, выделенном из мозга по методу Мейергофа, также содержится фосфорилаза, способная синтезировать гликоген из глюкозо-1-фосфата при условии добавки адениловой кислоты в качестве активатора.

Проведенные нами эксперименты показали, что выделенная из мозга и очищенная фосфорилаза, а также гомогенаты мозга крыс при синтезе полисахаридов *in vitro* требуют добавки гликогена в качестве затравки, что соответствует данным Б. И. Хайкиной (1954).

Гомогенаты мозга белых мышей в отличие от гомогенатов мозга крыс оказались способными синтезировать гликоген из глюкозо-1-фосфата без внесения извне гликогена и адениловой кислоты. Очевидно, наличие в достаточном количестве этих веществ в мозгу белых мышей обеспечивает ферментативный синтез полисахаридов.

Опыты по изучению влияния сроков инкубации на активность тех же ферментов мозга дали, на наш взгляд, заслуживающие внимания результаты. В условиях синтеза полисахаридов из глюкозо-1-фосфата как при 30 мин, так и 60 мин инкубации увеличивалось содержание неорганического фосфата, отщепляющегося от глюкозо-1-фосфата на фоне сниженной редукции, что свидетельствует о накоплении фосфата в результате не фосфатазной, а фосфорилазной активности. Причем, если нарастание неорганического фосфата было одинаковым в оба срока инкубации, то снижение количества редуцирующих веществ оказалось вдвое значительнее при 60 мин, чем при 30 мин инкубации. Этот факт, очевидно, можно объяснить повышенной активностью амилазы в более позд-

ние сроки инкубации, когда накопилось достаточное количество гликогена, синтезированного из глюкозо-1-фосфата.

После подготовительных экспериментов была поставлена задача проследить влияние наркоза на активность фосфорилазы, участвующей в синтезе полисахаридов головного мозга. В качестве объекта исследований были избраны белые мыши, так как активность ферментов, извлеченных из мозга и запасы гликогена в нем оказались достаточными для того, чтобы ферментативный синтез полисахаридов из внесенного в инкубационную смесь глюкозо-1-

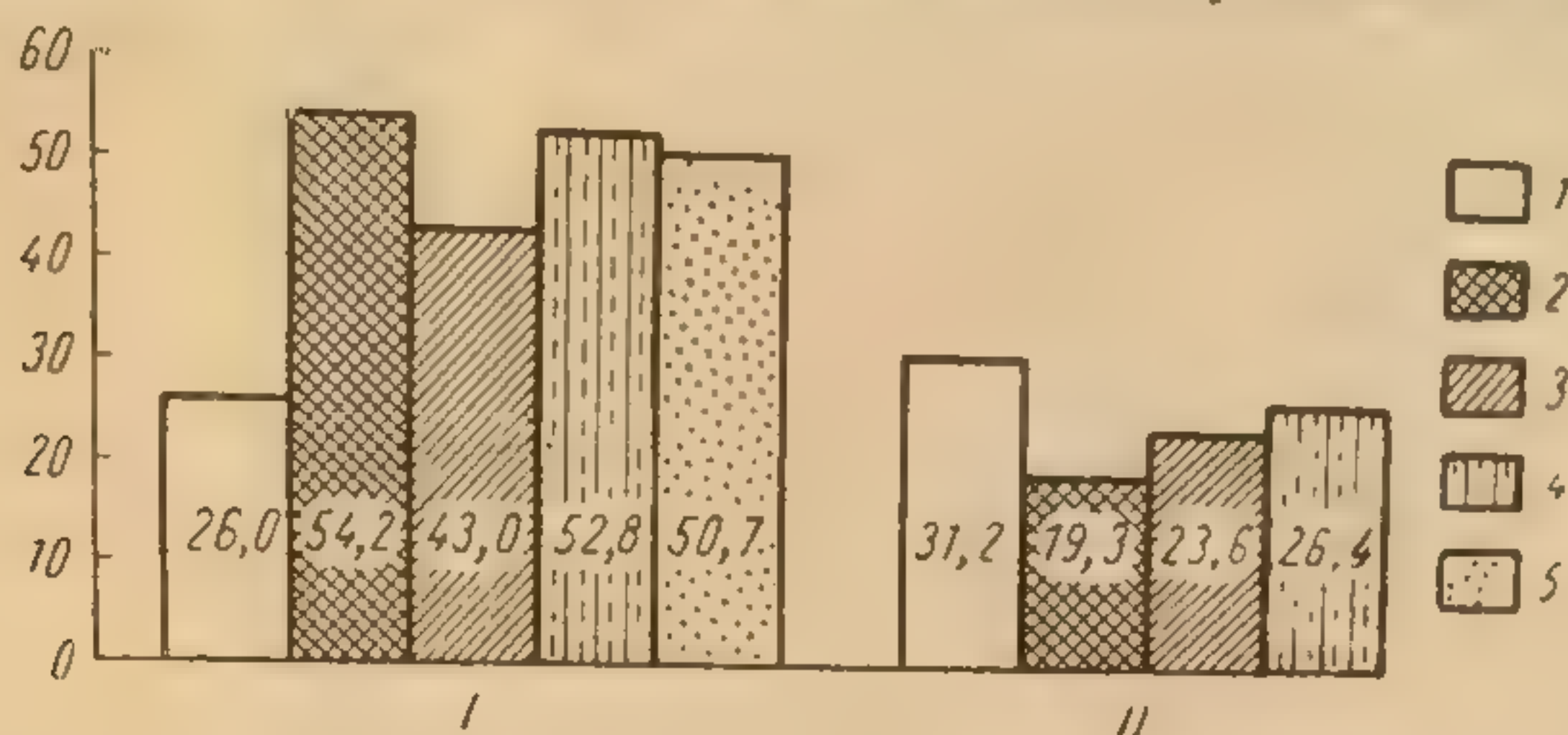


Рис. 12. Влияние наркоза на активность в нервной ткани фосфорилазы по приросту неорганического фосфора и количеству редуцирующих веществ, образующихся из добавленного глюкозо-1-фосфата.

I — неорганический фосфор, II — редуцирующие вещества. I — до наркоза; действие эфира (2), гексенала (3), барбитала (4), мидинала (5).

По вертикали: количество фосфора в % от добавленного с глюкозо-1-фосфатом.

фосфата мог осуществляться без добавления гликогена извне. Это обстоятельство оказалось полезным потому, что представилась возможность в этих экспериментах судить о синтезирующей способности фосфорилазы не только по убыли глюкозо-1-фосфата, но и по накоплению образующегося гликогена. В случае добавки гликогена в качестве затравки мы были бы лишены такой возможности.

В этих опытах мы убедились в том, что под влиянием наркоза синтезная активность α -глюканфосфорилазы в нервной ткани возрастает почти вдвое по сравнению с контролем (рис. 12). При этом увеличивается содержание неорганического фосфора и уменьшается содержание редуцирующих веществ, сопровождающееся накоплением полисахаридов (Е. Ф. Иваненко, 1953, 1954).

Если судить об активности ферментов, участвующих в синтезе полисахаридов, по количеству отщепившегося от субстрата неорганического фосфора, то при эфирном наркозе она повышается более чем вдвое (рис. 12). Отсутствие увеличения содержания редуцирующих веществ при этих условиях свидетельствует о том, что накопление неорганического фосфора при инкубации ферментных препаратов наркотизированных животных происходит не за счет

фосфатазной (в этом случае имело бы место увеличение редукции по сравнению с нормой), а за счет фосфорилазной активности. Следовательно, в эфирном наркозе значительно повышается активность фосфорилазы в направлении ресинтеза полисахаридов в головном мозгу.

Барбамил (2,5%), мединал и гексенал (0,1%) вызывали тот же эффект, что и эфир (см. рис. 12). Отсюда можно заключить, что под влиянием различных наркотических и снотворных средств повышается фосфорилазная активность мозга в направлении синтеза полисахаридов из глюкозо-1-фосфата.

Была выявлена определенная зависимость активности фосфорилазы мозга от продолжительности наркотического действия. Д.

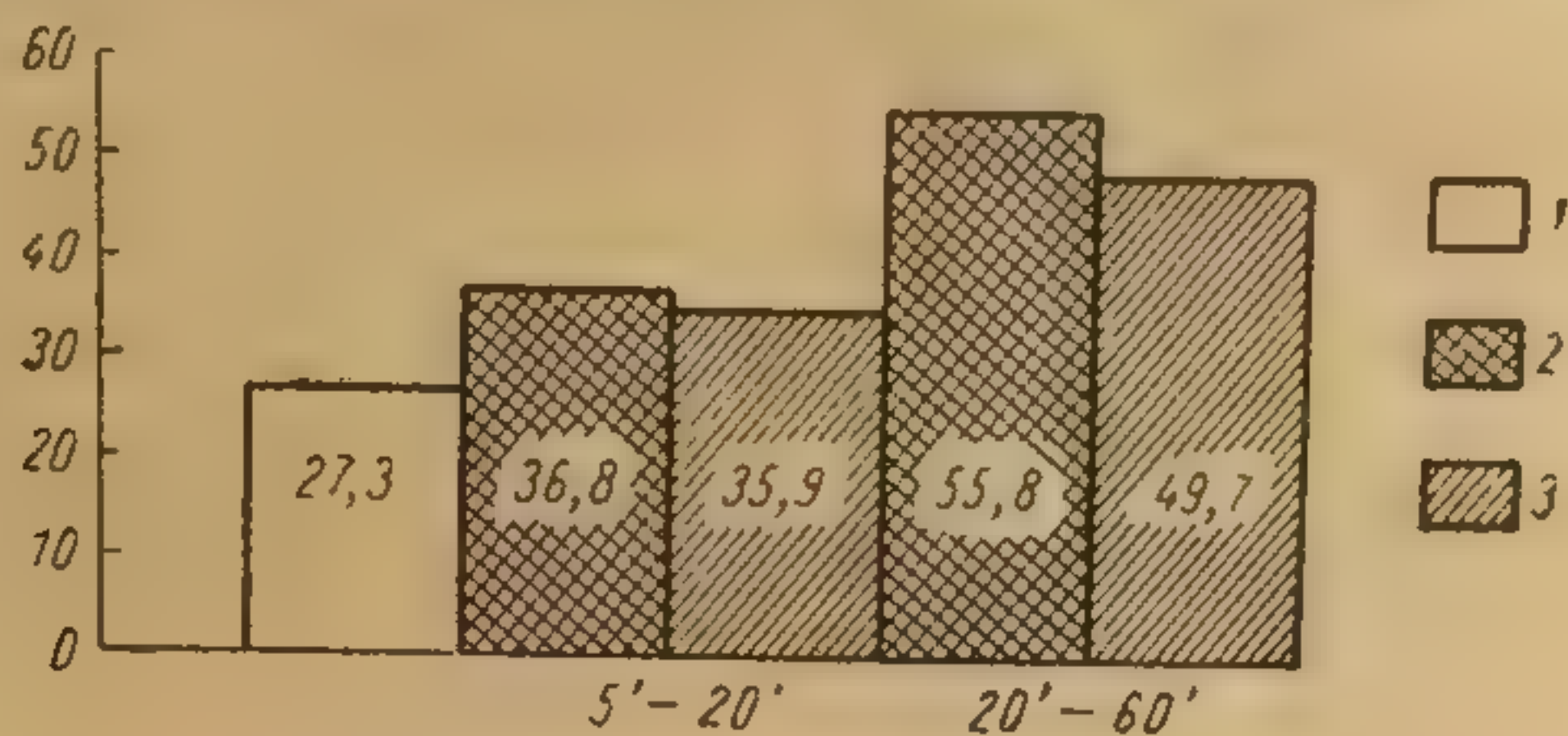


Рис. 13. Активность фосфорилазы при различной продолжительности действия наркоза.

По вертикали: количество фосфора в % от добавленного с глюкозо-1-фосфатом; по горизонтали — продолжительность действия наркоза.

1 — до наркоза; 2 — действие эфира; 3 — гексенала.

мышей интервал времени действия наркоза от 5 до 20 мин приводил к результатам гораздо менее значительным, чем при действии наркоза продолжительностью от 20 до 60 мин (рис. 13). В этих экспериментах выяснилось, что если давать наркоз мышам непрерывно в течение 2 ч, активность фосфорилазы мозга в направлении синтеза полисахаридов меньшая, чем при наркозе с интервалом 60 мин, хотя и сохраняется на повышенном уровне по сравнению с исходными показателями. Если же в течение даже такого длительного срока, как 1½—2 ч, мышь просыпалась и после некоторого периода бодрствования получала вновь эфирный наркоз, активность ферментов, участвующих в синтезе полисахаридов, заметно возрастала даже по сравнению с тем, что имело место при непрерывном 60-минутном наркозе (Е. Ф. Иваненко, 1953, 1954). Создается такое впечатление, что непрерывное длительное наркотизирование как бы истощает ферментативную активность в направлении синтеза полисахаридов, а повторная дача наркоза, т. е. длительно-прерывистый наркоз, как бы «подстегивает» ферменты, увеличивая их активность. Возможно, что при непрерывном действии наркоза накопившийся гликоген по принципу обратной связи тормозит синтетическую способность фосфорилазы.

Нами были поставлены проверочные опыты по выяснению влияния глюкозы, введенной перед наркозом, на активность тех же ферментов мозга. В этих экспериментах было обнаружено, что при наркозе предварительное введение глюкозы как бы стимулирует активность участвующей в синтезе гликогена фосфорилазы (Е. Ф. Иваненко, 1954). Так, например, в контроле (без глюкозы и без наркоза) во время синтеза полисахаридов происходило увеличение количества неорганического фосфора, составившее в среднем 27,3% от фосфора, добавленного с глюкозо-1-фосфатом; при введении глюкозы без наркоза эта величина оказалась равной 22,3%; при гексеналовом наркозе без предварительного введения глюкозы — 35,9%; в условиях гексеналового наркоза после предварительного введения животному глюкозы — 48,5% (рис. 14).

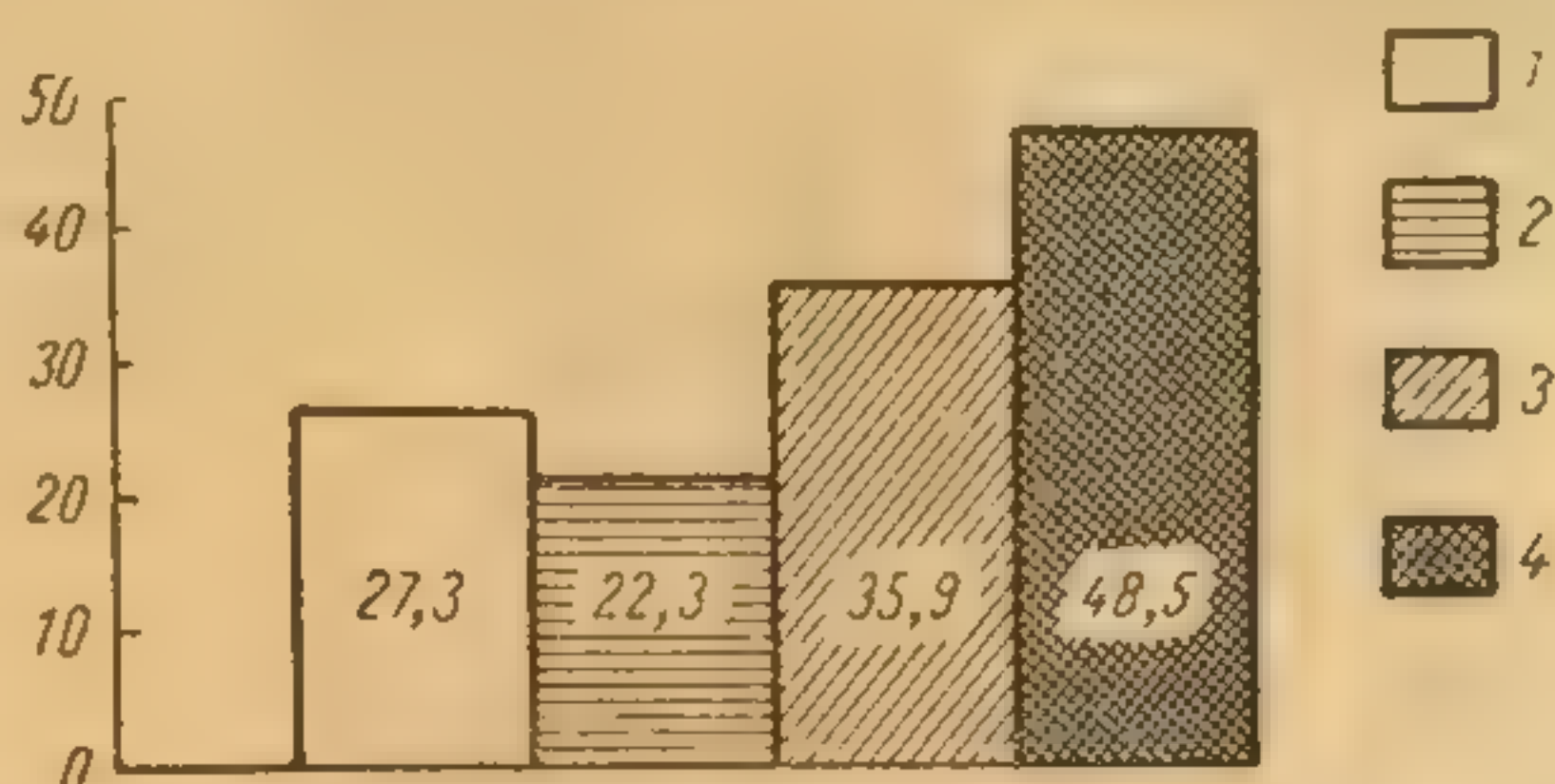


Рис. 14. Влияние глюкозы на активность фосфорилазы в условиях действия гексеналового наркоза.

По вертикали — количество фосфора в % от добавленного с глюкозо-1-фосфатом.
1 — контроль; 2 — с глюкозой без наркоза; 3 — без глюкозы при гексеналовом наркозе; 4 — то же с глюкозой.

Следовательно, если глюкоза, введенная без наркоза, снижает по сравнению с нормой активность синтезирующей полисахариды фосфорилазы в головном мозгу, а гексенал сам по себе (без введения глюкозы) повышает эту активность ферментов, то будучи введенными вместе они еще более усиливают активность ферментов в головном мозгу. Иными словами, глюкоза, введенная в организм перед дачей наркоза, содействует синтетической способности фосфорилазы мозга при наркозе.

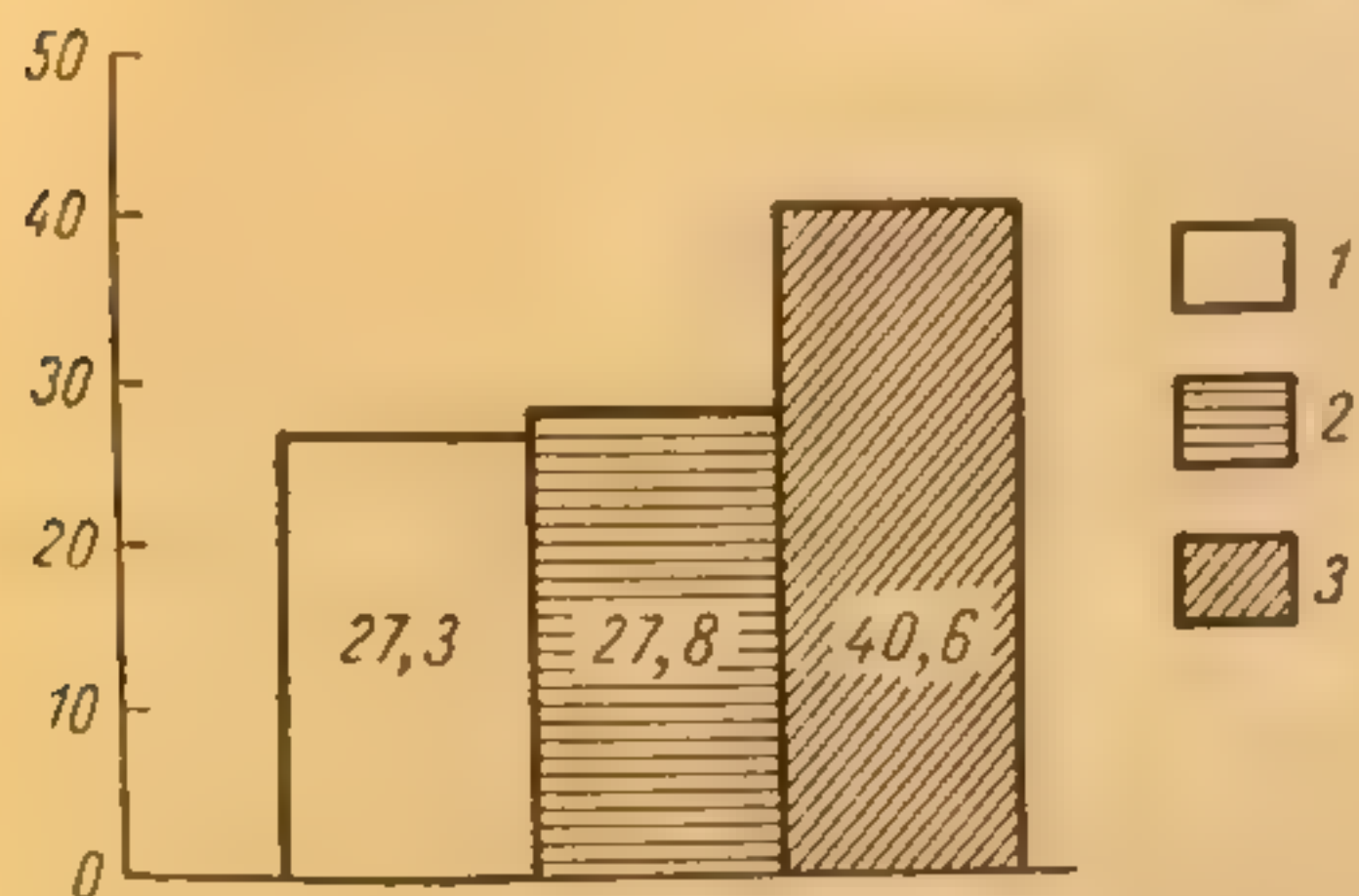


Рис. 15. Влияние наркоза в сочетании с камфорой на активность фосфорилазы, катализирующей синтез гликогена мозга.

По вертикали: количество неорганического фосфора в % от добавленного.
1 — контроль; 2 — действие камфоры; 3 — действие камфоры и наркоза.

Из результатов этих опытов следует, что в норме при ферментативном синтезе полисахаридов происходит увеличение количества неорганического фосфора до 27,3% против добавленного с глюкозо-1-фосфатом. Под влиянием камфоры эта величина почти не меняется, оставаясь на уровне 27,8%. При введении камфоры мы-

шам, находящимся в состоянии наркотического сна (гексеналового или барбитурового), эта величина возрастает до 40,6% (Е. Ф. Иваненко, 1954). Эти данные можно расценить таким образом, что наркоз снимает действие камфоры на ЦНС, предотвращая судороги и повышая активность ферментов, катализирующих синтез полисахаридов в головном мозгу.

Была поставлена серия опытов с целью решить вопрос о влиянии травмы, наносимой по ходу эксперимента на активность фосфорилазы, участвующей в синтезе полисахаридов. У одного и того же кролика в состоянии бодрствования и наркоза через определенные промежутки времени бралась ткань мозга для исследования. Одна группа кроликов была контрольной, другая — после воздействия того или иного наркотического средства. Оказалось, что травма снижает активность этого фермента в мозгу, причем кратковременная — на 11%, а длительная (40—50 мин) — на 50%. При наркозе, несмотря на наличие травмы, активность фосфорилазы, катализирующей синтез полисахаридов мозга, повышается. Существенными явились сроки действия наркоза, а именно кратковременный наркоз менее эффективен, чем длительный, но до определенной степени. Длительно-прерывистый наркоз более усиливает синтетическую способность фосфорилазы мозга, чем просто длительный.

Таким образом, в этих опытах удалось еще раз подтвердить высказанное нами ранее (Е. Ф. Иваненко и А. О. Войнар, 1942) предположение о том, что в мозгу при наркозе ресинтез углеводов преобладает над их распадом.

Наши данные совпадают с результатами работ, выполненных под руководством А. В. Палладина, в которых было показано, что в мозгу при наркозе снижается активность амилазы и параллельно с этим падает фосфоролитическая активность фосфорилазы, но усиливается ее синтетическая способность (Б. И. Хайкина и Е. Е. Гончарова, 1949, 1954).

В условиях эфирного и эвипанового наркоза был обнаружен усиленный синтез полисахаридов и повышение активности ферментов, катализирующих синтез полисахаридов в головном мозгу и, наряду с этим, сниженный фосфоролитический и амилолитический (Б. И. Хайкина и Е. Е. Гончарова, 1952). Аналогичный эффект был получен при амиталовом наркозе (Б. И. Хайкина, 1954). На основании многочисленных экспериментов А. В. Палладин (1952, 1965) справедливо заключает, что во время наркотического сна процессы ресинтеза углеводов преобладают над их распадом, что и обуславливает восстановление работоспособности мозга.

Исходя из того, что при торможении наблюдается снижение фосфоролитического и амилолитического распада гликогена и усиливается синтезирующее действие фосфорилазы, Е. Е. Гончарова (1957) считает, что повышенное содержание гликогена в мозгу при медикаментозном сне следует отнести за счет сниженного расщепления гликогена и его повышенного ресинтеза.

В этой связи представляют большой интерес работы, выполненные под руководством Г. Х. Бунятына (Г. Х. Бунятын и Г. С. Хачатрян, 1960; Г. С. Хачатрян, 1961, 1964, 1966, 1967, и др.). В частности, Г. С. Хачатряном было показано, что в мозгу контрольных крыс активность α -амилазы составляла в среднем 49,9 амилазных единиц, при сахарной нагрузке, вызывающей пищевое возбуждение, — всего 17,5 единиц, а при условнопищевом возбуждении — 34,6 амилазных единиц. Если пищевое возбуждение как безусловное, так и условнорефлекторное сопровождалось падением амилазной активности мозга, то корковое торможение приводило к противоположным сдвигам, а именно к увеличению амилазной активности мозга до 59,4 единиц вместо 49,9 в контроле.

Активность α -глюканфосфорилазы мозга при условнопищевом возбуждении повышалась в направлении распада гликогена. При условном торможении активность этого фермента, участвующего в расщеплении гликогена мозга, снижалась в два раза по сравнению с контролем и в 3 раза, если сравнивать с величинами, полученными при условнопищевом возбуждении.

Автор приходит к выводу, что при условнорефлекторном возбуждении в мозгу интенсивно протекает фосфоролитический распад гликогена на фоне низкого гидролитического расщепления (активность амилазы при этом снижена).

При корковом торможении (угашении условного рефлекса) снижается фосфоролитическая активность α -глюканфосфорилазы и резко возрастет синтетазная активность этого фермента при сохранении высокой активности амилазы, расщепляющей белково-связанный гликоген. Активность амилазы при наркозе может снижаться, по данным одних авторов (А. В. Палладин, 1965, и др.), и остается без изменений, по данным других (Decsi, 1957). Г. С. Хачатрян (1967) получил повышение активности амилазы. Нужно отметить, что торможение, вызванное различными способами, имеет свои специфические особенности. Так, в опытах А. В. Палладина применялся амитал, в опытах *in vitro* летучие наркотики, а Г. С. Хачатрян вызывал корковое торможение.

Из работ Г. С. Хачатряна вытекает, что при пищевом условнорефлекторном возбуждении повышается активность гексокиназы (Г. Х. Бунятын и Г. С. Хачатрян, 1960) и возрастает степень участия пентозного цикла в энергетическом обмене.

При корковом торможении почти вдвое снижается активность гексокиназы и дегидрогеназ пентозного цикла, что подтверждено данными Сагвер и др. (1961), применившими в качестве наркотического средства тиоперазин. Следовательно, наряду со снижением активности ферментов, ответственных за катаболизм углеводов, при торможении происходит повышение синтетазной активности α -глюканфосфорилазы, сопровождающееся накоплением свободной фракции гликогена (Г. С. Хачатрян, 1967).

Эти данные позволили автору сделать вывод, что при торможении распад углеводов не прекращается, но их синтез преобла-

дает над распадом. При расщеплении связанной с белком фракции гликогена под влиянием амилазы освобождается эндогликоза, которая используется мозгом для синтеза свободной фракции гликогена (Г. С. Хачатрян, 1967).

Д. С. Калицин (1956) при длительном медикаментозном снотворении не нашел изменений в суммарном действии ферментов, дефосфорирующих глюкозо-фосфаты. Не обнаружено воздействия фосфатазы мозга тиопентала (Antonini a. oth. 1957), хлороформ и пентобарбитала, а также таких снотворных и седативных веществ, как люминал, веронал, амитал натрия, хлоралгидрат, уретан (М. Ночева, 1961). По-видимому, при наркозе в мозгу стимулируется процесс освобождения глюкозы из ее фосфоэфиров, что также содействует использованию глюкозо-фосфатов для ресинтеза гликогена.

Резюмируя представленный материал, можно подчеркнуть, что при наркозе, вызванном различными фармакологическими средствами, а также при более адекватном условнорефлекторном торможении снижена, хотя и не исключена, активность ферментов, катализирующих начальные пути распада гликогена, но значительно повышена активность энзимов, катализирующих синтез полисахаридов. С увеличением сроков действия наркотических средств в большей мере возрастает синтетическая способность ферментов, но не беспредельно. В этом отношении более эффективным является длительно-прерывистый медикаментозный сон. Предварительное введение глюкозы стимулирует синтетическую способность фосфорилазы при наркозе. Возбуждение от камфоры и травмы снижают синтетическую способность ферментов, а наркоз на этом фоне повышает ее. Перечисленные эффекты являются существенным дополнением к результатам субстратных изменений в мозгу, полученным при тех же условиях и позволивших прийти к заключению о преобладании ресинтеза углеводов над их распадом в условиях торможения.

Для решения этой проблемы важны сведения о процессах и ферментах, обеспечивающих энергетические ресурсы нервной ткани при определенном функциональном состоянии нервной системы.

Глава 7

РЕАКЦИИ ЭНЕРГООБЕСПЕЧЕНИЯ И ТЕМПЕРАТУРА МОЗГА ПРИ НАРКОЗЕ

Главным источником продуцирования АТФ в мозгу является глюкоза. Гликоген в меньшей степени, но также участвует в доставке энергии нервной ткани. Его запасы там невелики, но он обладает высокой интенсивностью обмена. М. И. Прохорова путем сопоставления данных артерио-венозной разницы для глюкозы

мозга с интенсивностью синтеза гликогена выяснила, что мозг использует в энергетических целях в основном глюкозу, а на долю гликогена приходится всего лишь 7—12% (М. И. Прохорова, 1955, 1960, 1967). Если понижено содержание глюкозы в крови, притекающей к мозгу, нервная ткань энергичнее расходует собственный гликоген. Образующаяся при использовании углеводов энергия расходуется на процессы, связанные с активным транспортом через мембраны, осмос и другие физико-химические, биофизические процессы, а также на различные биохимические реакции в нервной ткани.

Важнейшими реакциями, освобождающими энергию для функции мозга, являются не гликолиз и гликогенолиз, а дегидрогеназные реакции, с которых начинается процесс подготовки субстрата для энергетического обмена, окислительное фосфорилирование с участием реакций ЦТК и т. п. Выход энергии сопряжен с потреблением кислорода, а основной формой энергии являются макроэргические соединения, главное из которых — АТФ. В зависимости от направления реакции наступают температурные изменения ткани.

Прежде всего попытаемся охарактеризовать дыхание мозга при наркозе, затем активность различных дегидрогеназ и интенсивность реакций ЦТК, после чего затронем вопросы о сопряженности окислительного фосфорилирования, о включении P^{32} в АТФ и о накоплении этого макроэрга в ткани мозга. В заключении рассмотрим вопрос о теплопродукции мозга при наркозе.

ДЫХАНИЕ МОЗГА ПРИ НАРКОЗЕ

В настоящее время хорошо разработан вопрос о роли углеводов в создании энергетических ресурсов, используемых мозгом. Почти 90% энергии образуется за счет углеводов.

Издавна известно, что дыхательный коэффициент нервной ткани близок к единице. Сравнительно недавно М. И. Прохорова (1954, 1960, 1967), воспользовавшись литературными данными и полученным ею совместно с сотрудниками экспериментальным материалом, произвела расчеты, согласно которым дыхательный коэффициент оказался равным 0,94. Путь ее рассуждений был следующим.

В норме мозг задерживает приблизительно 10 мг глюкозы на 100 мл крови, а кислорода — 6,8 мл и выделяет в кровь 6,4 мл углекислоты. Через 100 г ткани мозга в 1 мин протекает 54 мл крови (Kety, Schmidt, 1945; Himwich, 1951). 1 г мозговой ткани собаки потребляет в 1 мин 0,3 мкмоль глюкозы, при полном окислении молекулы которой освобождается 6 молекул CO_2 , отсюда $0,3 \text{ мкмоль} \times 6 = 1,8 \text{ мкмоль } CO_2$. Этот теоретический расчет не совпал с данными, полученными в эксперименте, — 1,54 мкмоль CO_2 .

Через головной мозг протекает 15% крови, а задерживает он кислорода из притекающей крови 25% от общего количества, по-

требуемого организмом. При естественном кровообращении мозгу необходимо кислорода $6,29 \pm 0,41 \text{ см}^3$ на 100 см^3 объема серого мозговой ткани в 1 мин. Потребность головного мозга в кислороде велика. Об этом свидетельствует тот факт, что даже кратковременное прекращение доставки кислорода к мозгу приводит к необратимым изменениям в нем. Особенно чувствительно к недостатку кислорода серое вещество головного мозга (В. И. Добрынина, 1955, и др.). По указанию некоторых авторов 1 г мозга в 1 мин потребляет 0,36 мл кислорода (М. И. Прохорова, 1967), т. е. в 90 раз больше, чем почка. По другим данным, мозг потребляет на 1 г ткани в минуту 0,09—0,1 мл кислорода, следовательно, лишь в 20 раз превышает потребление кислорода скелетной мышцей и в 2 раза — надпочечниками.

Многие исследователи пришли к выводу, что, как правило, содержание кислорода в крови, оттекающей от мозга, ниже, чем в крови, оттекающей от других органов. Экспериментальные данные Е. С. Лондона с сотр. (1935а), Г. Н. Кассиль и Т. Г. Плотициной (1936), Г. Н. Кассиль (1938) позволяют прийти к заключению, что газообмен мозга значительно превышает газообмен других органов и тканей.

Нет сомнений в том, что потребление кислорода находится в большой зависимости от функционального состояния нервной системы. Установлены факты, что ослабление газообмена мозга (асфиксия, вдыхание водорода) понижает возбудимость коры (Г. Н. Кассиль и Т. Г. Плотичина, 1936), а возбуждение ЦНС повышает чувствительность животных к кислородной недостаточности (В. С. Шапот и сотр., 1953). Эти факты еще раз свидетельствуют о зависимости функции мозга от доставки к нему кислорода. Большинство ученых склоняется к тому, что при наркозе потребление кислорода снижается, а при возбуждении — возрастает.

Экспериментально вызванная эпилепсия с помощью камфорного масла повышает у собак дыхательный коэффициент от 0,78% в норме до 1,01, увеличивает легочную вентиляцию и усиливает газообмен в 2,5—6 раз по сравнению с контролем. Однако И. И. Федоров (1939) после эпилепсии наблюдал значительное снижение содержания кислорода в артериальной и венозной крови и уменьшение выделения CO_2 мозгом в 2—3 раза по сравнению с нормой. Очевидно, в этом случае возбуждение сменяется торможением. При применении средств, возбуждающих нервную систему (кофеин, стрихнин и теофиллин), газообмен мозговой ткани повышается (Holmes, 1932; Г. Н. Кассиль и Т. Г. Плотичина, 1936).

В противоположность этому вещества, вызывающие торможение, в частности наркотические средства, снижают газообмен мозга. Еще в 1895 г. П. А. Баратынский наблюдал падение содержания кислорода в крови под влиянием хлороформа. Позднее это же было отмечено для мозга, и установлена зависимость между

концентрацией этого наркотика и газообменом в ткани мозга. Подобную зависимость подтвердил в своих исследованиях Loebel (1925).

Отмечено снижение газообмена при эфирном, хлороформном, морфийном, люминаловом, уретановом, хлоралгидратном и других видах наркоза и повышение газообмена в 7 раз по сравнению с нормой при возбуждении, вызванном судорожными дозами стрихнина. Во время сна у зимнеящих животных газообмен и дыхательный коэффициент также понижены (З. Ю. Нечипоренко, 1946). На людях во время наркоза обнаружен аналогичный эффект (Myerson a. Hallgren, 1930) и объяснен пониженный газообмен снижением окислительных процессов в мозгу при торможении. Другие авторы также выявили снижение газообмена: под влиянием эфира (Stone, 1938), хлоралгидрата (Г. Н. Кассиль и Т. Г. Плотичина, 1936; Г. Н. Кассиль, 1938; Е. П. Четверикова, 1958; Himwich 1951; Schmidt a. oth., 1945; Etling, 1954), уретана (Loebel, 1925), морфия (Г. Н. Кассиль и Т. Г. Плотичина, 1936; Н. Е. Прокопенко, 1957), закиси азота (Б. А. Колыгин и др., 1966), бромистого натрия (Г. Н. Кассиль и Т. Г. Плотичина, 1936), хлороформа, новокаина (М. И. Кужман и др., 1960) и т. п.

Та же закономерность отмечена при воздействии барбитуратов на животный организм: пентотала (Е. А. Айримян, 1954), амитала натрия (Н. Н. Блохин, 1939), авертина (больших доз), люминала и фенобарбитала (Н. Н. Константинова, 1955). Тот же эффект был продемонстрирован при действии барбитуратов на препараты мозговой ткани (опыты *in vitro*), особенно таких, как: нембутал (Williams et al., 1956; Arimatsu a. oth., 1968; Kitagawa, 1968), гексенал (Е. А. Айримян, 1954; Н. Н. Константинова, 1955), прометазин и т. п. Трифторвиниловый эфир (флуоромар) и этилвиниловый эфир (винамар), наркотическое действие которых на мышей и обезьян сходно с действием этилового эфира, угнетают приблизительно на 15% потребление кислорода мозгом (Park a. oth., 1957). Галотан повышает скорость кровотока в мозгу собак и снижает в нем на 17% интенсивность потребления кислорода в связи с угнетением функциональной и метаболической активности мозга (Theye a. oth., 1968). Таким образом, большое количество литературных данных свидетельствует о торможении газообмена мозга при наркозе.

Следует, однако, указать, что сведения о газообмене мозга при возбуждении и торможении противоречивы, что объясняется различными методическими приемами (опыты *in vivo* и *in vitro*): анализ цельного мозга и его различных отделов, применение неодинаковых доз и сроков действия фармакологических средств, вызывающих возбуждение или торможение и т. п.

Например, Г. Е. Батрак (1966) получил достоверное увеличение интенсивности дыхания зрительной зоны коры головного мозга собак, наступившее через 30 мин после введения морфия. Н. П. Лисовской и Н. Б. Ливановой (1959) не удалось выявить изменений

в дыхании срезов мозга крыс при воздействии фенилуретана. В то же время было найдено, что пентобарбитал в дозе 170 мг/кг тормозит дыхание срезов мозга, а половинная доза не оказывает эффекта (Arimatsu, 1968). Однако длительное применение этого вещества даже в дозе 60 мг/кг тормозит дыхание мозговой ткани (Kitagawa, 1968). Следовательно, концентрация наркотического средства, длительность его применения и другие факторы также могут сказаться на результатах и привести к неоднотипным заключениям.

Можно привести много подобных фактов, подтверждающих данное положение. Экспериментально показано, что уретан только в высокой концентрации (Loebel, 1925) тормозит задержку кистоза мозга. В концентрации же более низкой этот наркотик не влияет на дыхание мозговой ткани. Авертин (трибромэтилалкоголь) в малых дозах в опытах *in vivo* вызывает частое и поверхностное дыхание, а в больших — редкое, глубокое и только в этом последнем случае тормозит потребление кислорода тканью мозга. В этой связи значительный интерес представляет работа Е. П. Четвериковой (1956), исследовавшей дыхание срезов коры головного мозга кроликов при мединаловом сне. Оказалось, что при применении умеренной дозы мединала (200 мг/кг) поглощение кислорода мозгом несколько угнетается, а при использовании более высоких доз (300 мг/кг) поглощение кислорода корой мозга приближается к норме. Повышение дозы мединала до 400 мг/кг усиливает поглощение кислорода корой мозга до величин, превышающих контрольные показатели, и на этом уровне удерживает в течение 3 и 18 ч сна. Своими исследованиями газообмена мозга при воздействии разных доз хлоралгидрата Е. П. Четверикова (1958) показала, что сон, вызванный дозой 400 мг/кг, снижает поглощение кислорода срезами мозга кролика, глубокий наркоз с потерей роговичного рефлекса, вызванный дозой в 700 мг/кг, не влияет на газообмен коры мозга, а токсическая доза хлоралгидрата в 1200 мг/кг увеличивает потребление кислорода мозгом. Следовательно, угнетение дыхания автор наблюдала лишь под влиянием умеренных доз хлоралгидрата.

В опытах на крысах и кроликах отмечено, что небольшие дозы (0,04 г/кг) бромистого натрия заметно повышают интенсивность дыхания мозговой ткани, а большие (0,4 г/кг) снижают ее в сером и белом веществе мозга (Н. Е. Прокопенко, 1957). Отсюда следует, что дыхание нервной ткани зависит от доз применяемых фармакологических средств, условий эксперимента и т. п. факторов.

Wortis (1935) обнаружил, что дыхание мозга грызунов (крыс), если им было введено какое-либо из болеутоляющих средств (морфий, амитал и т. п.), не отличается от нормы, в то время как размельченный мозг такого же животного, будучи погруженным в раствор одного из упомянутых веществ, поглощает меньше кислорода, чем в контроле. В то же самое время закись азота *in vivo*

не влияет на потребление кислорода даже измельченной тканью мозга. Однако *in vivo* это же вещество увеличивает на 11% скорость потребления кислорода мозгом (Theye a. oth., 1968).

По-видимому, разным концентрациям и срокам действия применяемых средств могут соответствовать различные фазы возбуждения или торможения, характеризующиеся неодинаковой электрической и метаболической активностью мозга, а следовательно, и различной интенсивностью дыхания.

Мак-Ильвейн (1962) исследовал дыхание мозга у животных и человека по артерио-венозной разнице и нашел, что в начальных стадиях действия депрессантов респирация мозга либо незначительно изменяется, либо даже возрастает, а во время сна от пентобарбитона интенсивность дыхания понижается на 30% и при глубокой анестезии — на 45% от нормы. Установлено угнетение дыхания ткани крыс *in vitro* и снижение артерио-венозной разницы кислорода в мозгу у людей под влиянием барбитуратов и выявлено, что этот процесс протекает фазно (Efsten a. oth., 1946; Himwich, 1951; Wechsler a. oth., 1951). На первой стадии, когда сознание лишь затуманено, отсутствуют изменения в дыхании мозга, а при потере контакта с окружающей средой и легкой хирургической анестезии церебральная респирация падает на 35%. Дыхательный коэффициент в этом случае снижается до 0,89. Возраст животных также может сказаться на интенсивности газообмена мозга (Desbarats-Shonbaum a. oth., 1959, и др.).

Степень обогащения организма углеводами в свою очередь может отразиться на газообмене при применении наркотического средства. Так, у кроликов при наркотическом сне, вызванном введением тиопентала, наблюдалось снижение интенсивности использования кислорода корой головного мозга, а при внутривенном введении глюкозы поглощение кислорода мозгом повышалось. Одновременное введение глюкозы и тиопентала приводило к снижению угнетающего действия этого наркотического средства на тканевое дыхание. Приведенные факты свидетельствуют о том, что газообмен в мозгу зависит от многих факторов, в том числе и от условий проведения опыта.

З. Ю. Нечипоренко (1946) показала, что у зимнеспящих животных снижено в мозгу потребление кислорода и выделение углекислоты и наблюдается снижение дыхательного коэффициента. Наряду со снижением интенсивности спонтанного дыхания мозга в ее опытах имело место уменьшение способности ткани мозга к потреблению добавленной глюкозы.

При анализе литературных данных выявляется еще одна особенность. Г. Н. Кассиль (1938) на основании большого экспериментального материала пришел к убеждению, что угнетение нервной системы, вызванное морфием, эфиром (или совместным их действием), хлороформом, хлоралгидратом и т. п., снижает газообмен мозга и ослабляет тканевое дыхание, но эти эффекты характеризуются появлением зубцов подъема на кривой понижен-

ного газообмена. Сходные моменты возврата к исходным показателям при общей тенденции сдвигов прослежены нами при изменении активности ферментов, температуры мозга и т. п. Очевидно, этот феномен является общебиологической закономерностью, в связи с чем не исключена возможность получения противоречивых данных.

За последние годы много внимания уделяется вопросу о дыхании мозга при действии аминазина, но в литературе встречаются различные данные. Большинство авторов считают, что хлорпромазин снижает как общий обмен, так и церебральную респирацию (Kozak et al., 1959; Е. Л. Доведова, 1967; Lindan a. oth., 1967; А. И. Колотилова и О. А. Димитров, 1968). Этот эффект наблюдается при добавлении различных субстратов, за исключением сукцината. Наряду с этим встречаются работы, в которых не показано тормозящего влияния ХП на дыхание мозга (Grenell a. oth., 1955). Larson (1961) обнаружил явное подавление аминазином дыхания в гипоталамусе и отсутствие таких изменений в коре головного мозга. Имеются указания на то, что аминазин по-разному влияет *in vivo* и *in vitro* (Starbuck, Heim, 1959), а именно *in vitro* он тормозит дыхание мозга, а *in vivo* не оказывает никакого эффекта.

Разные дозы и сроки действия этого вещества неодинаково влияют на интенсивность потребления кислорода мозгом. Действуют угнетающе лишь высокие концентрации и более сильно, чем *in vitro*, *in vivo* (Andrejew et al., 1958). Действие хлорпромазина характеризуется многообразием функциональных проявлений, что также может явиться причиной противоречивости результатов исследований его влияния на дыхание мозга.

Нам представляется, что из противоречивых сведений, касающихся дыхания мозга, можно выбрать достаточно данных, свидетельствующих о том, что при возбуждении этот процесс повышается, а при торможении — снижается; при этом эффект может варьировать в зависимости от использования различных фармакологических средств, их разной концентрации и сроков действия, от условий эксперимента и других факторов. Этому в известной мере соответствуют результаты наших исследований (Е. Ф. Иваненко, 1954), в которых определялось поглощение кислорода корой головного мозга белых мышей в различные фазы действия ряда наркотических средств и судорожных доз камфоры.

На основании проделанной работы стало возможным заключить, что в фазу возбуждения от эфира (через 4—7 мин) потребление кислорода срезами больших полушарий головного мозга почти не изменяется по сравнению с контролем. Через 40 мин и через 2 ч эфирного наркоза наблюдается незначительное снижение, а при пробуждении животного через 40 мин эфирного наркоза отмечается повышение потребления кислорода тканями головного мозга. Эти результаты в какой-то мере перекликаются с высказываниями Edwards, Lagabec (1955) о том, что этиловый эфир, на-

рушая нервную проводимость, не подавляет усвоения кислорода нервной тканью.

Одновременно было установлено, что 40-минутный и 2 часовой барбитуровый сон не снижают потребления кислорода тканью головного мозга и даже несколько повышают его по сравнению с нормой, в то время как непрерывный 3-часовой мединаловый сон, а также длительно-прерывистый, протекающий в течение 5 суток по 6—8—10 ч ежедневно, значительно подавляет потребление кислорода тканью головного мозга.

Во время первого приступа от судорожных доз камфоры и в период паузы между первым и вторым приступами потребление кислорода головным мозгом немного повышается по сравнению с исходной величиной, а во время второго приступа снижается. В табл. 5 представлены соотношения между потреблением мозгом глюкозы и его газообменом при возбуждении и наркозе.

ТАБЛИЦА 5
Потребление глюкозы мозгом и его газообмен
при возбуждении и наркозе
(по М. И. Прохоровой, 1967)

Исследуемые компоненты в $\mu\text{моль/г}$ мозга в минуту	Норма	Возбуж- дение	Наркоз
Глюкоза	0,30	0,45	0,15
Кислород	1,64	1,80	1,20
Углекислота	1,54	1,60	1,10

По-видимому, при возбуждении повышается потребление мозгом сахара и кислорода и усиливается выделение углекислоты, а при большинстве видов наркоза снижается утилизация сахара и кислорода и падает выделение CO_2 .

Таким образом, при торможении, вызванном воздействием некоторых наркотических и снотворных средств, а также во время зимней спячки часто наступает снижение потребления кислорода мозгом. Из литературных данных и из наших собственных экспериментов следует, что не все наркотические и снотворные средства одинаково влияют на дыхание мозга и этот процесс зависит от многих факторов: от постановки опытов, от концентрации и сроков действия фармакологических средств, от различных фаз возбуждения и торможения и т. п. Следует заметить, что эфирный наркоз при условии высокого содержания в организме углеводов мало сказывается на потреблении кислорода мозгом.

ВЛИЯНИЕ НАРКОЗА НА АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ФЕРМЕНТОВ ТКАНИ МОЗГА

Аэробное превращение глюкозы как энергетически более экономный процесс преобладает в мозгу над анаэробным, при этом 10—30% глюкозы в мозгу окисляется апотомическим путем (Rittenberg, Ponticorovo, 1962). Разные функциональные состояния нервной системы могут изменить соотношение путей использования углеводов. По данным ряда авторов, функционально более важные клетки серого вещества на 50% богаче клеток белого вещества окислительными ферментами, которые сосредоточены на $\frac{3}{4}$ в митохондриальной фракции.

Изучая интенсивность окислительно-восстановительных процессов в мозгу кроликов при экспериментальной эпилепсии, А. И. Кудрявцев и П. Г. Кудрявцева (1950) выявили повышение содержания в мозгу аскорбиновой кислоты, восстановленного глутатиона и каталазы, причем не только непосредственно после приступа, но и через 2 ч и даже через сутки после него. По мнению авторов, накопление этих соединений объясняется усилением окислительных процессов в мозгу животных при эпилепсии.

Иные сдвиги наблюдаются при торможении. Существует представление, что при наркозе снижается активность ферментов, участвующих на различных этапах окислительного превращения углеводов, в том числе различных дегидрогеназ, ферментов ЦТК и т. п. Известно, что наиболее эффективный путь использования углеводов в энергетических целях осуществляется через ЦТК и менее экономичный через гликолиз. Оксидон, являясь сильным наркотиком, не обладающим гормональным или другим побочным действием, блокирует в мозгу превращение глюкозы в ЦТК и не влияет на скорость гликолиза (Elliott a. oth., 1956). В опытах с введением C^{14} -глюкозы Ф. Е. Путилина и др. (1963, 1965) показали, что хлоралгидрат, не изменяя в мозгу количества лимонной кислоты, значительно уменьшает ее удельную активность. Тот же эффект был получен Л. М. Крестниковой (1966) в опытах с изотопами при применении аминазина и хлоралгидрата. Согласно ее данным аминазин (в дозе 3 мг/100 г) хлоралгидрат (50 мг/100 г) снижают удельную активность лимонной кислоты в гомогенатах мозга крыс, получавших 20 мкюри C^{14} -глюкозы на 100 г веса через 60 мин после введения наркотиков. Интересно, что количество лимонной кислоты при воздействии обоих фармакологических средств почти не изменялось, а превращение глюкозы в лимонную кислоту тормозилось и уменьшалось в обоих случаях выделение $^{14}CO_2$ с выдыхаемым воздухом. Снижение УА выдыхаемого углекислого газа было более значительным при хлоралгидратном наркозе. Полученные данные автор объясняет угнетением при наркозе активности ферментов, участвующих в катаболических преобразованиях продуктов распада углеводов, к которым относятся лимонная кислота

и другие члены ЦТК. Менее резкое снижение в печени окислительных процессов в ЦТК при действии аминазина в сравнении с хлоралгидратом автор объясняет компенсаторной способностью печени, в которой под влиянием хлорпромазина повышались количество и общая радиоактивность лимонной кислоты.

В работах Г. А. Воинова (1960) отмечено, что промедол, не влияя на активность дегидрогеназ лактата, пирувата и сукцината, угнетает ферментные системы, осуществляющие перенос водорода в последующих звеньях цепи биологического окисления. По данным Quastel (1939), наркотические вещества, в частности барбитураты, угнетающие функцию ЦНС, значительно понижают окислительные процессы в ней. Автор при этом показал, что окисление углеводов в мозгу заторможено в большей мере, чем в других органах.

Решая вопрос о механизме действия барбитуратов, Himwich (1951) предположил, что эти вещества связываются с протетической группой дыхательных ферментов и тем самым инактивируют энзим. По мнению Quastel (1939), наркотик действует, как ингибитор дыхания в силу адсорбции на энзиме путем вытеснения с него субстрата. Mc Elroy (1947) склонен считать, что наркотики, связываясь с белковой частью фермента, производят в ней обратимоденатурационные изменения и тем самым инактивируют дыхательные ферменты.

Заслуживают особого внимания указания на то, что барбитураты угнетают активность оксидоредуктаз. Еще в 1939 г. Quastel отметил угнетающее действие наркотиков на ферменты цепи биологического окисления и считал, что барбитураты действуют на дегидрогеназы. Правда, в своих более поздних исследованиях он обратил внимание на то, что угнетение барбитуратами активности дегидрогеназ в присутствии «козимазы» слишком незначительно по сравнению с общим угнетением клеточного дыхания. На этом основании он пришел к выводу, что этот эффект от наркотиков проявляется где-то в другом месте, а именно между флавопротенном и цитохромом *c*. Другие авторы высказали предположение, что цитохром *b* является тем звеном энзиматического пути, которое больше всего подвергается ингибированию барбитуратами и требовали особого внимания к цитохрому *b* и цитохром-*c*-редуктазе. Недавно было показано, что амитал натрия угнетает активность НАДН₂: цитохром-*c*-оксидоредуктазы митохондрий мозга (А. Н. Панов, 1968).

Очевидно, не все детали в механизме действия барбитуратов уточнены, но несомненно то, что эти наркотические средства, угнетая окислительный метаболизм в головном мозгу на различных этапах переброски электронов, стимулируют дегидрогеназу янтарной кислоты (Quastel, 1939; Himwich, 1951, и др.).

Многие факты свидетельствуют о значительном снижении дегидрирующей способности мозга в условиях зимней спячки. В отличие от ткани мозга печень и мышцы при этих условиях не

показывают изменения интенсивности дыхания и в них усиливается дегидрирующая способность при сниженной активности сукцинатдегидрогеназы.

Что касается аминазина, то, по данным некоторых авторов угнетает восстанавливающие свойства тканей различных органов кролика и активность их дегидрогеназ (Р. В. Чаговец и др., 1959), а также активность цитохромоксидазы (Bernsohn et al., 1958) и цитохрома С (Gheorghins et al., 1962). Однако имеются работы, в которых не отмечено влияния аминазина на активность цитохромоксидазы гомогенатов мозга (Kozak a. oth., 1959). Dawkins, Judan, Rees (1960) полагают, что хлорпромазин как транквилизатор действует на НАДН₂-цитохром-с-редуктазу. Некоторая неидентичность сведений, касающихся влияния хлорпромазина на окислительные ферменты мозга, может быть связана с тем, что в каждом отделе нервной системы имеется своя специфика этих процессов. Так, Е. Л. Доведова (1966) обнаружила, что аминазин *in vivo* повышает активность дегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы в периферическом конце двигательного анализатора, почти не меняет этой активности в переключательных звеньях и подавляет активность ферментов, за исключением сукцинатдегидрогеназы, в корковом конце.

Разные средства также не всегда однотипны по своему действию. Под влиянием пентотала отмечено снижение активности цитохромоксидазы мозга на 34% (Abbondanza et al., 1961), а при воздействии новокаина происходит снижение дыхания нервной ткани и активности флавиновых ферментов, но активность цитохромоксидазы не меняется.

В литературе господствует представление, что при торможении угнетена активность многих дегидрогеназ. Исключением являются лактат- и сукцинатдегидрогеназы. При этом подчеркивается, что из членов ЦТК при наркозе усиливается метаболизм янтарной кислоты на фоне общего угнетения реакций этого цикла. Повышенный обмен сукцината мозга при наркозе сочетается с возросшей активностью сукцинатдегидрогеназы и сукциноксидазы, участвующих в окислительном преобразовании янтарной кислоты. Топографическое распределение ферментов в мозгу соответствует интенсивности дыхания в разных отделах мозга. Известно, что больше всего потребляется кислород корковым слоем мозга, меньше всего белым веществом, среднее положение занимают промежуточный и продолговатый мозг. Оказывается, активность сукцинатдегидрогеназы и сукциноксидазы в сером веществе и мозжечке превышает более чем в 3 раза активность этих ферментов в белом веществе и в 2 раза — в продолговатом мозге (П. А. Кометиани, 1950). На основании исследования внутри- и внеклеточной фракции этих ферментов автором сделан вывод, что их действие выше в том отделе мозга, где в большем количестве представлены клеточные элементы, и более высокой ферментной активностью обладает та внутриклеточная фракция, где содержится больше воды. В связи

с этим представляет интерес тот факт, что в различных отделах ЦНС в разные периоды развития эти ферменты распределяются неравномерно. Этот факт свидетельствует о том, что в мозгу морфологическая и биохимическая дифференциация накладывается на функциональную (Е. М. Крепс и др., 1952).

В процессе развития мозга появились новые функции янтарной кислоты и ферментов, участвующих в ее обмене. Помимо участия в реакциях ЦТК, она способна, судя по некоторым фактам, участвовать в других видах метаболизма и проявлять терапевтическое и антитоксическое действие и т. п. Учитывая то, что диэтиламид лизергиновой кислоты (ДАЛК) вызывает экспериментальные психозы, а янтарная кислота их предотвращает, исследовали распределение этих веществ в мозгу морских свинок и мышей после введения C^{14} -изотопов названных соединений (Arnold a. oth. 1958). Оказалось, что в печени и почках происходит накопление ДАЛК и сукцината, а в мозгу их концентрация не превышает 0,1—0,4%. Предполагается, что психотическое действие диэтиламида лизергиновой кислоты связано с угнетением ферментов гликолиза, а сукцинат обеспечивает мозг энергией в условиях выключения гликолиза. Этот механизм лежит в основе терапевтического действия сукцината.

Следует указать на то, что эта дикарбоновая кислота в большой концентрации препятствует развитию тормозного процесса. Введение кроликам янтарнокислого натрия в дозе 1 г/кг приблизительно вдвое сокращает длительность сна, вызванного барбитом (Е. П. Четверикова, 1959). Исследование показателей тканевого дыхания у подопытных и контрольных животных показало, что более позднему наступлению сна после введения янтарной кислоты сопутствует некоторое усиление поглощения кислорода корой мозга. По мнению Brody (1956) сукцинат участвует в обезвреживании барбитуратов путем активирования эндэргонических реакций НАДФ- H_2 , необходимых для синтеза обезвреженной формы производных барбитуровой кислоты.

Особого внимания заслуживают экспериментальные наблюдения М. Н. Кондрашовой (1969), в которых было показано, что янтарная кислота «вне конкуренции» в процессах продуцирования макроэргов и связанного с фосфорилированием переноса протонов и электронов в дыхательной цепи. Автор объясняет эту особенность сукцината большей скоростью его окисления (особенно эндогенного) по сравнению с НАД-зависимыми субстратами.

В силу этого обстоятельства, несмотря на более низкое значение отношения Р/О янтарной кислоты, образование макроэргов при ее включении в дыхательную цепь выше, чем при окислении НАД-зависимых субстратов (М. Н. Кондрашова, 1969).

Смена процессов окисления НАД-зависимых субстратов на окисление сукцината «выгодна» клетке как в плане ее энергетического обеспечения в виде накопления АТФ, так и в связи с другими видами восполнения энергетического ущерба, нанесенного

клетке деятельностью. Понять это следует таким образом, что окисление сукцината при торможении создает условия, благоприятные для восстановления запасов не только АТФ, но и таких продуктов эндэргонического синтеза, как углеводы, липиды, белки и т. п. (М. Н. Кондрашова, 1969). Это подтверждают имеющиеся в литературе факты о накоплении сукцината и расходовании мала-та в митохондриях при возбуждении и наоборот, об окислении сукцината и накоплении яблочной кислоты при «отрегулированном состоянии» (торможении). Полученные данные Von Korff (1965) объясняет сменой механизма регуляции дыхания, заключающейся в том, что акцептор протонов от сукцината действует лишь при торможении, поэтому переключение реакции ЦТК в этом состоянии на окисление сукцината создает в клетке условия, благоприятные для лучшего обеспечения богатыми энергией соединениями. Заслуживает внимания тот факт, что после введения C^{14} -янтарной кислоты в нервной ткани обнаруживаются радиоактивные лактат, пировуат и яблочная кислота — субстраты для глюконеогенеза (Arnold u. and., 1958). Такие метаболические возможности сукцината делают понятными результаты изотопных опытов, убедительно продемонстрировавших, что янтарная кислота является хорошим субстратом для синтеза гликогена (Beloff-Chain, 1955, 1959; Корнберг, 1964, и др.). На первом этапе такого преобразования сукцината требуется участие сукцинатдегидрогеназы, высокая активность которой в мозгу при наркозе может служить одним из косвенных доказательств усиленного ресинтеза углеводов в этой ткани при наркозе. То обстоятельство, что в этих условиях на фоне сниженной общей дегидрогеназной активности сохраняется высокая энзиматическая активность сукцинатдегидрогеназы (Quastel, 1939; Himwich, 1951; Е. Л. Доведова, 1966) и лактатдегидрогеназы (Е. П. Четверикова, 1958; Karl, 1967; Schmidt a. oth., 1967) подтверждает высказанное нами предположение о преобладании в мозгу при наркозе ресинтеза углеводов над их распадом. Эти ферменты участвуют в подготовке из лактата и сукцината субстратов для ресинтеза углеводов в реакции глюконеогенеза. Если к тому же учесть, что за счет сукцината накапливается АТФ и под влиянием сукцинатдегидрогеназы ликвидируется избыток янтарной кислоты в мозгу, противодействующий торможению, то станет очевидной приспособительная роль переключения реакции ЦТК на сукцинатный обмен мозга в условиях наркоза.

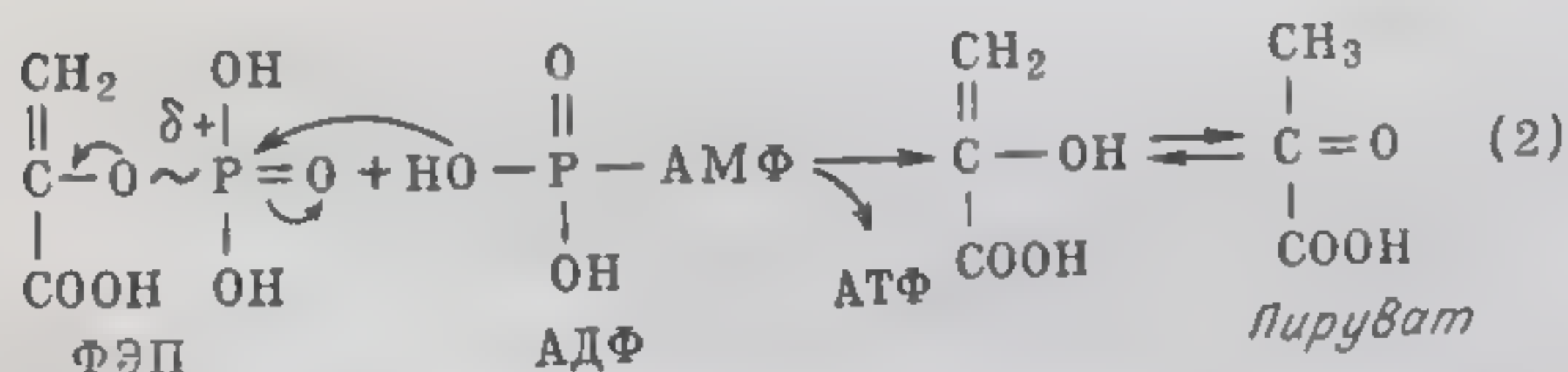
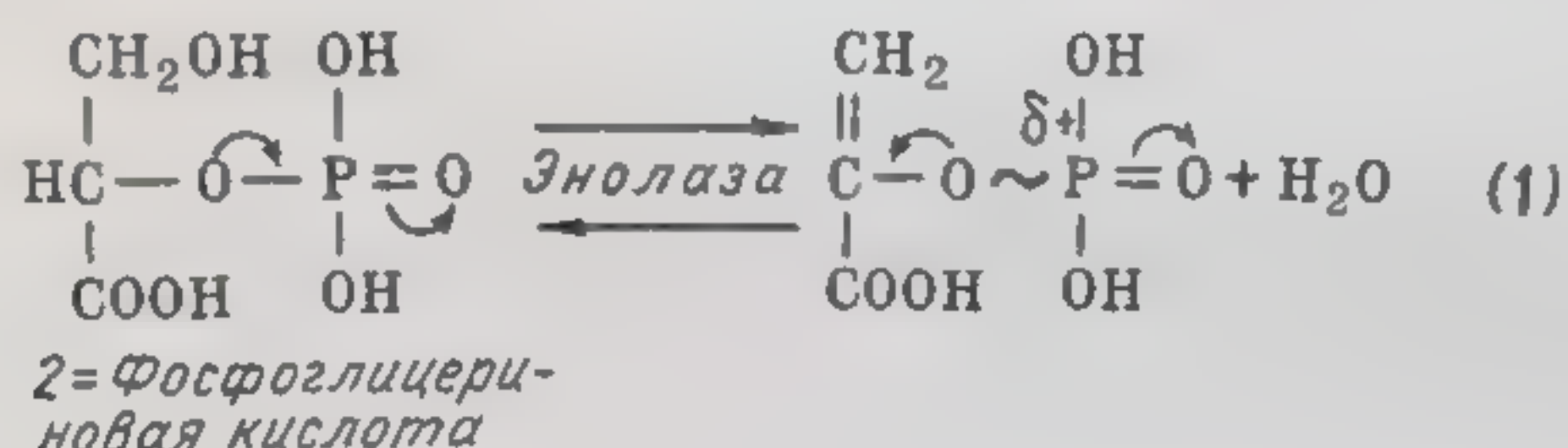
Подводя итог, следует подчеркнуть, что при различных видах торможения, в том числе и при наркозе, в мозгу угнетена активность дегидрогеназ, участвующих в глубоком распаде углеводов, и наряду с этим повышена активность лактат- и сукцинатдегидрогеназ, необходимых при подготовке субстрата для глюконеогенеза в мозгу. Таким образом, переключение реакций ЦТК на окислительный обмен сукцината содействует при наркозе накоплению в нервной ткани таких энергетически важных субстратов, как АТФ, глюкоза, гликоген и т. п. Несомненно то, что окислительные

процессы в мозгу при наркозе снижены, но не все наркотические средства одинаково влияют на ферменты, участвующие в них, и не при всех условиях эксперимента в одинаковом направлении меняется их активность.

ВЛИЯНИЕ НАРКОЗА НА ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ, А ТАКЖЕ НА СОДЕРЖАНИЕ И ОБМЕН АТФ НЕРВНОЙ ТКАНИ

Интересные и сложные вопросы аккумуляции энергии в клетке всесторонне и глубоко освещены в обширной монографии В. П. Скулачева (1969). Поэтому мы коротко затронем лишь некоторые аспекты этой проблемы.

Источников накопления энергии в животном организме много. Одним из них, очень существенным на пути гликолиза является фосфорилирование, катализируемое энolahзой, когда из 2-фосфоглицериновой кислоты образуется ФЭП, под влиянием ФЭП — киназы, передающий затем фосфат на АДФ с образованием АТФ (В. З. Горкин и др., 1964). В. П. Скулачев (1969) полагает, что переход фосфата с ФЭП на АДФ возможен в силу снижения плотности электронов в доноре, передающем фосфат на вещество с более высокой электронной плотностью. Освобождение энергии способствует смещению реакции (2) в сторону образования АТФ и пирувата.



Вторым, не менее известным механизмом, хорошо описанным в учебниках и подробно охарактеризованным В. П. Скулачевым (1969), является фосфорилирование при окислении 3-фосфоглицеринового альдегида в 1,3-дифосфоглицериновую кислоту, энергия которой в реакции сопряжения с АДФ переходит в АТФ. В этой реакции донором электронов является 3-ф-глицериновый альдегид, реакции донором электронов является 3-ф-глицериновый альдегид, связанный с ферментом, а в роли акцептора выступает НАД. Сопряжение осуществляется через HS-группу дегидрогеназы, а образующийся ацил-фермент является первичным, высокоэнергетиче-

ским веществом, передающим затем свою энергию на АДФ с образованием АТФ и фосfogлицериновой кислоты. Это примеры АТФ-синтетазных реакций.

К таким реакциям относится известное окислительное декарбоксилирование кетокислот, главным образом α -кетоглутаровой кислоты. В этой реакции донором электронов является оксикалтиаминпирофосфат (ТПФ), а акцептором — липоевая кислота. В качестве первичного вещества, включающего запасы энергии, выступает ацил-ТПФ, образованный при окислении оксикалти-ТПФ. Накопленная в этом веществе энергия передается в реакциях взаимодействия с коэнзимом А, сукцинаттиокиназой и т. п. В качестве промежуточных метаболитов предполагаются высокоэнергетические соединения, образованные свободным карбоксилем фермента и HS-КоА, карбоксильной и имидазольной группами фермента и, наконец, имидазолом фермента и остатком фосфорной кислоты, которая акцептируется ГДФ, а затем передается на АДФ с образованием АТФ.

В. П. Скулачев различает сопряженный фосфорилирующий путь переноса энергии, когда она передается на АДФ и путь сопряженный нефосфорилирующий (свободное окисление), когда энергия используется либо как тепло, либо для других эндэргонических процессов, таких, как обратный перенос электронов по дыхательной цепи, восстановление НАДФ посредством НАД-Н₂ (трансгидрогеназная реакция), активный транспорт ионов через мембрану, биосинтезы и т. п. Во всех случаях переносчиками электронов являются НАД и НАДФ, флавиновые ферменты, цитохромы, негеминные железопротеиды, хиноны и т. п.

Главный путь продуцирования энергии связан с переносом электронов в цепи биологического окисления, сопряженного с фосфорилированием. В этом случае донором электронов является не низкомолекулярный субстрат. В этих процессах участвует окислительный фермент, часто совместно с коферментом и эта реакция сопряжена с оксиредукцией последнего.

Второй особенностью этой реакции является тесная связь ферментов дыхательного фосфорилирования в клетке с ее фосфолипидами и структурным белком. Можно составить такую систему дыхательных переносчиков, в которой не происходит накопления энергии в виде АТФ. Реакции такого типа В. П. Скулачев (1969) называет свободным окислением.

Сопряженное окисление катализируется НАД-Н₂-убихинон-оксидоредуктазой, убихиноном, цитохромом *b*, цитохромом *c*₁, связанным цитохромом *c* и цитохромоксидазой, а свободный путь включает НАД-Н₂-цитохром *b*₅-оксидоредуктазу, цитохром *b*₅, цитохром *c* и цитохромоксидазу (В. П. Скулачев, 1969).

АТФ необходим для многих функций организма, в том числе и для функций нервной системы. Половина образующейся энергии освобождается в виде тепла и столько же в форме макроэргов (в основном в виде АТФ). 1 молекула глюкозы в мозгу продуци-

рует 38 молекул АТФ (С. Е. Северин, 1962; Ленингер и др., 1962; Кребс, Корнберг, 1964). Соответствующие расчеты показывают, что в течение 1 мин в митохондриях и цитоплазме 1 г ткани мозга образует 5,9 мкмоль АТФ ($5,9 \cdot 10^{-6}$ моль). При расчете на количество молекул АТФ эта величина (A_1) равна: $A_1 = 6,02 \cdot 10^{23} \cdot 5,9 \cdot 10^{-6} = 3,6 \cdot 10^{18}$ молекул АТФ (М. И. Прохорова, 1967).

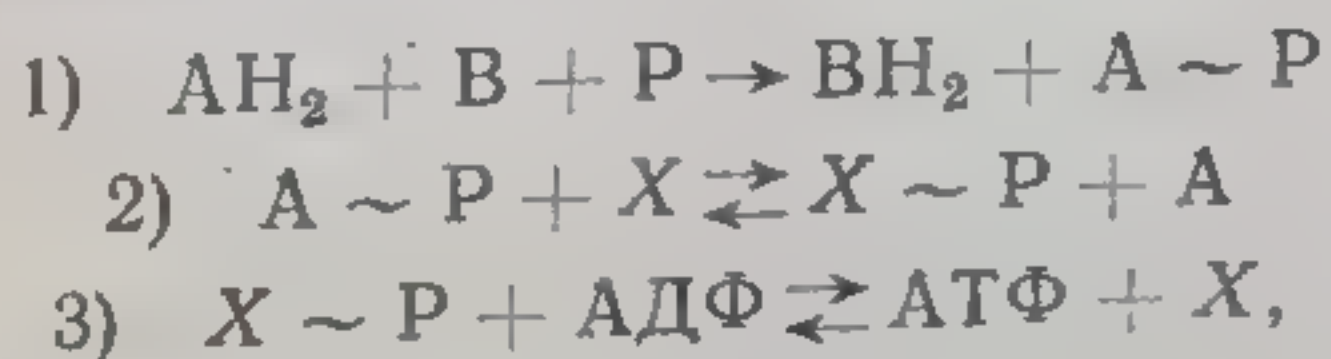
Убедительно доказана связь между АТФ и физиологической активностью нервных клеток (А. В. Палладин и Ц. М. Штутман, 1948; А. В. Палладин, 1952; А. В. Палладин и др., 1952; А. В. Палладин и А. Рыбина, 1953; Е. А. Владимирова, 1956; В. С. Шапот, 1954; Сент-Дьордьи, 1964; Dawson a. Richter, 1950, и др.).

Большинство авторов считает, что возбуждение сопровождается тратой АТФ, а торможение — восстановлением запасов этого вещества. Поскольку образование АТФ связано с процессами окисления и фосфорилирования, интересно проследить активность этих процессов при возбуждении и торможении.

А. И. Колотилова и О. А. Димитров (1968) обнаружили, что кофеин повышает дыхание митохондрий сильнее, чем процесс эстерификации неорганического фосфата, вызывая незначительное разобщение окисления и фосфорилирования. Такой эффект авторы объяснили влиянием бензоата натрия на ферментные системы, ответственные за транспорт электронов в дыхательной цепи и окислительное фосфорилирование.

В среде, содержащей АТФ, $MgSO_4$, KCl , глюкозу, дрожжевую гексокиназу, неорганический фосфат и цитохром *c*, хлорпромазин тормозит потребление O_2 при окислении β -оксибутирата (Dawkins a. oth., 1960). Была составлена система из взвеси митохондрий, цитохрома *c*, неорганического фосфата, $NaCN$ и ЭДТА и проверялось окислительное фосфорилирование в присутствии β -оксимасляной кислоты. На основании полученных данных возникло предположение, что в этой системе хлорпромазин (ХП) тормозит перенос электронов между НАД- H_2 и цитохромом *c*. В случае добавления сукцината торможения переноса электронов не наблюдалось.

В условиях недостатка акцепторов фосфата под влиянием 2,4-динитрофенола наблюдалось повышение интенсивности дыхания. Этот эффект можно было предотвратить воздействием хлорпромазина. Вероятно, в реакции фосфорилирования ХП действует на более раннем этапе, чем 2,4-динитрофенол. Процесс сопряженного фосфорилирования может быть представлен в виде трех последовательных реакций:



где: P — неорганический фосфат,
 X — неизвестное вещество,
 A и B — дыхательные переносчики.

Предполагается, что ХП тормозит реакцию (2), в то время, как 2,4-динитрофенол вызывает гидролиз соединения $X \sim P$. Авторы допускают, что действие ХП как транквилизатора связано с тем, что в системах, в которых происходит сопряженное фосфорилирование, он тормозит НАД-Н₂-цитохром с — редуктазу. Сходное с ХП влияние на эту систему оказывает также амитал натрия (Dawkins *а. oth.*, 1960). Ученым удалось уточнить механизм тормозящего действия ХП на окислительное фосфорилирование и показать, что взаимодействие между цитохромом с и хлорпромазином не сводится к простому связыванию ингибитора молекулой цитохрома, а что хлорпромазин разобщает окислительное фосфорилирование на стадии окисления восстановленного цитохрома, не оказывая влияния на предшествующие этапы.

В других работах было констатировано, что высокие дозы ХП разобщают окислительное фосфорилирование в изолированных митохондриях печени (Kirpekar, 1960) и угнетают там цитохромоксидазу (Adachi, 1958). Таким образом, имеющиеся в нашем распоряжении факты позволяют считать, что ХП в высокой концентрации, не влияя на дыхание и перенос электронов, угнетает сопряжение с фосфорилированием на этапе окисления восстановленного цитохрома с и тормозит действие цитохромоксидазы.

Экспериментально было показано, что барбитураты обладают способностью в мозговой ткани разобщать окисление и фосфорилирование (Lanzetta, 1955). По данным Decsi (1957), люминал (700 мг/кг) снижает на 20% дыхание гомогената крысиного мозга и на 40% окислительное фосфорилирование.

По всей видимости, разные барбитураты не одинаково влияют на окислительное фосфорилирование (ОФ). Так, например, манометрическим способом изучалось действие барбитуратов на ОФ в митохондриях печени и мозга (Aldridge, Parker, 1960). Оказалось, что оксибарбитураты (люминал, амитал, гексенал) в присутствии пирувата угнетают ОФ. Тиобарбитураты (тиопентал, бутенал и другие) не угнетают ОФ, но тормозят потребление кислорода. Амитал натрия блокирует окисление малата, но не препятствует окислению в присутствии сукцината и предотвращает торможение этого процесса избытком «разобщителя» (Kristea, 1966). Некоторые производные барбитуратовой кислоты, близкие по своему действию к пентобарбиталу, тормозят аэробное фосфорилирование в митохондриях мозга крысы. Новокаин, кокаин, дикаин, совкаин, анестезин нарушают окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга в случае, если субстратом является α -кетоглутаровая кислота, глутамат и аскорбиновая кислота. Сильнее всего анестетики нарушают окисление α -кетоглутаровой кислоты и глутамата (М. И. Кужман, 1967). Следовательно, механизм угнетения ОФ с помощью различных наркотических и снотворных средств различен.

Ларгактил и 1-пиперидино-метилтетралон-2 в концентрации $1 \cdot 10^{-4}$ — $2 \cdot 10^{-4}$ М *in vitro* разобщают окислительное фосфорилирова-

ние в гомогенатах мозговой ткани крыс при окислении пирувата в акцепторной системе гексокиназа — глюкоза. Коэффициент Р/О при этом снижается на 50%. Цистеин в концентрации $2 \cdot 10^{-3}$ М полностью снимает разобщающий эффект обоих веществ и не влияет на нормальное потребление O_2 и эстерификацию неорганического фосфора. Автор приходит к выводу, что разобщающее действие исследованных веществ обусловлено связыванием SH-групп ферментов (Desci, 1957).

Так как действие барбитуратов неодинаково, то не все авторы согласны с тем, что эти вещества разобщают окисление и фосфорилирование. На митохондриях мозга крыс не подтвердилось влияние наркотических алифатических алкоголей, барбитуратов и других ингибиторов функций ЦНС на сопряженность процессов дыхания и окислительного фосфорилирования (Wolpert a. oth., 1956). При этом обнаружено, что алкоголи, начиная от этилового и до Н-бутилового, в концентрациях, вызывающих острое отравление или наркотический эффект, не вызывают разобщения дыхания и фосфорилирования. Ограниченное снижение степени сопряжения этих процессов наступает лишь от высокой концентрации Н-амилового спирта. Трибромэтанол также существенно не нарушает сопряженности между дыханием и фосфорилированием.

Таким образом, разобщение между дыханием и фосфорилированием не является общей закономерностью действия наркотиков и снотворных средств, вместе с тем, наркоз часто сопровождается снижением окислительного фосфорилирования.

Одним из путей изучения энергетического обмена в мозгу при паркозе является исследование интенсивности включения P^{32} в АТФ нервной ткани. Длительный медикаментозный сон, вызванный введением смеси уретана с мединалом, сопровождается ослаблением интенсивности включения меченого фосфора в фосфорные фракции мозга. При глубокой гипотермии, вызванной комбинированным действием аминазина и охлаждения, также снижается включение P^{32} в АТФ мозга (Ц. М. Штутман, 1959).

Разные наркотические средства, а также различная их концентрация, не одинаково влияют на образование АТФ.

В опытах со срезами коры мозга было показано, что фенилуретан в концентрации $5 \cdot 10^{-4}$ М незначительно угнетает ресинтез АТФ и сводит его к минимуму при более высокой концентрации (Н. П. Лисовская и Н. Б. Ливанова, 1959). Мединал в концентрации 10^{-4} М стимулирует этот процесс, а в меньшей концентрации угнетает. Аминазин в дозе 10^{-3} М затормаживает ресинтез АТФ, фенамин в такой концентрации стимулирует образование АТФ, а в дозе 10^{-2} М — угнетает. В экспериментах применяются различные концентрации снотворных и наркотических средств, что может явиться источником противоречивых результатов. Хлорпромазин (ХП) в дозе 20 и 60 мг/кг (однократно) тормозит включение P^{32} в АТФ соответственно на 21—55% и 73—98%, в то время как многократное введение ХП — всего на 27% (Albaum, Milch, 1962).

Следовательно, не только концентрация ХП, а и длительность медикаментозного сна может сказаться на обмене АТФ мозга. По данным Г. Гурьяновой (1957) 8—15-дневный мединаловый сон вызывает у мышей падение общего содержания АТФ мозга, а дача в течение 1—3 дней по 1 мг/100 г веса ХП повышает включение P^{32} в тканях гипоталамуса, коры мозга, мозжечка и др. (Lingjaerde a. oth., 1958). Правда, таких результатов немного и большинство авторов признает угнетение включения P^{32} в АТФ мозга при торможении (Г. Е. Владимиров и др., 1957).

Следовательно, не всегда, но часто при наркозе снижается ОФ. Если учесть, что при этом угнетены реакции дегидрогеназные и ЦТК, можно было бы предположить, что количество АТФ снижается в мозгу при наркозе. Однако это не так. АТФ обеспечивает энергией нервные процессы, поэтому после серии приступов, вызванных судорожными дозами коразола, в мозгу животных отмечается резкое снижение содержания АТФ и креатинфосфата (КФ). В связи с истощением запасов этих веществ (т. е. истощением энергетических ресурсов) прекращается судорожный эффект от коразола (П. Ф. Минаев и Т. П. Курохтина, 1949). АТФ, введенный в желудочки мозга, изменяет состояние нервных центров, истощенных эпилептическими приступами, возвращая им способность вновь отвечать судорожными приступами на раздражение. Эти результаты убедили авторов в том, что АТФ необходим для процесса возбуждения, при котором происходит трата этого высокоэнергетического вещества.

Известно, что в реакции гликолитического распада углеводов продуцируется АТФ, поэтому после блокады реакций гликолиза животные перестают реагировать на электрические раздражения. Если при этом ввести в желудочки мозга АТФ, утерянная способность возвращается.

Перечисленные факты свидетельствуют о том, что различные превращения углеводов в мозгу, сопровождающиеся образованием АТФ, являются источником энергии возбуждения. Авторы отмечают, что при возбуждении происходит трата АТФ, ФК и т. п. веществ и поэтому снижается их содержание в нервной ткани. Такие результаты были получены в опытах К. Г. Громовой и В. С. Шапот (1954) при возбуждении, вызванном у крыс камфорой и электрическим током. То же самое было обнаружено на собаках после эпилептических приступов, а также после судорожных приступов, вызванных электрическим током (П. Ф. Минаев и Т. И. Курохтина, 1949). При таком же действии гистамина в мозгу отмечено резкое снижение содержания АТФ и ФК и нарастание количества неорганического фосфора.

Под руководством А. В. Палладина выявлено неодинаковое изменение количества АТФ в нервной ткани в разные сроки действия первитина и кордиазола, вызывающих возбуждение (А. В. Палладин и А. Рыбина, 1953; А. В. Палладин и Б. И. Хайкина, 1954). Через 60 мин после введения первитина количество

АТФ снижалось, через 2 ч приходило к норме, а через 4 ч повышалось по сравнению с контрольными показателями. Повышение содержания АТФ сопровождалось снижением содержания неорганического фосфата. Иная картина наблюдалась при воздействии кордиазола. В этом случае количество АТФ через 60 мин возрастало, затем понижалось и через 4 ч оставалось на пониженном уровне.

Исследования, проведенные с помощью радиоактивного фосфора, подтвердили отмеченные различия в действии первитина и кордиазола на обмен веществ. Перечисленные сдвиги АТФ и неорганического фосфата свидетельствуют о том, что возбуждение от первитина, не истощая энергетических запасов, стимулирует ЦНС, устраняет утомление и повышает ее работоспособность, а кордиазол в отличие от первитина, возбуждая кору мозга, снижает его работоспособность. При очень сильном возбуждении, вызванном большими дозами кордиазола, или при судорогах от электрического тока в мозгу наблюдается значительное снижение содержания АТФ.

В условиях безусловного и условнорефлекторного возбуждения также происходит снижение содержания АТФ и увеличение количества АДФ при неизменном суммарном содержании легкогидролизуемого фосфора (Е. А. Владимирова, 1956). Автор считает, что отношение АТФ/АДФ мозговой ткани является хорошим показателем функционального состояния ЦНС.

В. С. Шапот в 1957 г. сообщил о том, что у крыс при возбуждении ЦНС содержание АТФ и ФК в мозгу снижается параллельно с возрастанием количества АДФ и неорганического фосфата, поэтому отношение АТФ/АДФ при этом резко падает. Правда, в лаборатории С. Е. Северина в процессе изучения обмена углеводно-фосфорной фракции мозга при звуковом раздражении убедились в том, что возбуждение ЦНС, не выходящее за пределы физиологической нормы, снижает в головном мозгу содержание креатинфосфата и в значительно меньшей степени — количество АТФ. Очевидно, эффект зависит от силы раздражения, вызывающего возбуждение.

В лаборатории Г. Е. Владимирова крысам вводили $\text{Na}_2\text{HP}^{32}\text{O}_4$ и через час определяли в их мозгу содержание и радиоактивность лабильного фосфата АТФ и фосфора глюкозо-6-фосфата в норме, при возбуждении и наркозе. Оказалось, что относительная удельная активность (ОУА), служившая мерой скорости обновления этого вещества, оказалась повышенной на 20% от нормы при возбуждении, вызванном электрическим раздражением и сниженной при наркотическом сне (Г. Е. Владимиров, 1957). Судя по результатам этих экспериментов, можно предположить, что снижение количества АТФ в мозгу при возбуждении сочетается с повышенным его синтезом.

Напрашивается вывод, что возбуждение сопровождается усиленным расходом АТФ и снижением его количества

в нервной ткани на фоне высокого продуцирования этого макроэрга.

Иная ситуация складывается в мозгу для обмена макроэргических соединений в процессе торможения. В. С. Шапот (1952, 1954), изучая обмен лабильных фосфорных соединений мозга в условиях охранительного торможения, столкнулся с замечательным фактом. При анемии и кислородном голодании, вызванных путем перевязки общих сонных артерий, наблюдалось падение уровня АТФ в нервной ткани. В то же время анемия, полученная у крыс на фоне охранительного торможения, вызванного уретаном (600 мг/кг), не сопровождалась судорогами и протекала при нормализовавшемся обмене АТФ мозга (К. Г. Громова и др., 1952; В. С. Шапот, 1954).

Следовательно, разлитое торможение ЦНС при анемии смягчает сдвиги энергетического обмена в мозгу и приводит расход макроэргов в соответствие с приходом. Иными словами, торможение содействует сохранению запасов АТФ.

При торможении, вызванном амиталом натрия, накапливается АТФ и в то же время сохраняется интенсивность обмена этого вещества на уровне бодрствования. Следовательно, медикаментозный сон является активным процессом, в котором синтез АТФ преобладает над его распадом (А. В. Палладин, 1965). Во всех приведенных случаях при наркозе запасы АТФ нервной ткани сохраняются на высоком уровне. Правда, имеются работы, в которых указывается на отсутствие изменений в составе АТФ мозга при эфирном наркозе (Estler, Heim, 1960) и на снижение содержания АТФ при барбитуратном сне (Eiler, Mc Even, 1949) в связи с падением окислительного фосфорилирования (Bronk, Brink, 1951).

Эти немногочисленные расхождения не могут изменить заключения о повышении количества АТФ в нервной ткани при торможении (А. В. Палладин, 1952, 1965 и др.; Mc Elroy, 1947; В. С. Шапот, 1952, 1954; Г. Е. Владимиров, 1957, и др.).

Сходные результаты получены для хлорпромазина и нембутала (Grenell et al., 1955), при сочетании хлорпромазина с уретаном и эвипаном (Takimaka, Takeushi, 1960).

Некоторые расхождения в этом вопросе могут появиться в связи с различными условиями эксперимента. Так, например, у крыс в состоянии общего угнетения, вызванного большими дозами (50—80 мг/кг) хлорпромазина и убитых погружением в жидкий кислород, содержание АТФ в мозгу не отличалось от контрольных показателей, а в случае погружения отсеченной головы количество АТФ было меньшим по сравнению с нормой (Weiner et al., 1961).

Убедительными являются результаты анализа мозга на содержание АТФ у зимне спящих животных, когда имеет место естественно-физиологическое торможение. В этом случае было показано, что содержание креатинфосфата и АТФ в мозгу у спящих сусликов выше, чем у бодрствующих (Д. Л. Фердман и П. Д. Дворникова, 1940).

Следовательно, в мозгу при некоторых видах торможения снижается степень сопряжения окисления и фосфорилирования, а также включение P^{32} в АТФ мозга, т. е. угнетены некоторые процессы, ответственные за образование АТФ. Несмотря на это, в мозгу при наркозе накапливается АТФ, обеспечивающий функционирование этого органа при выходе животного из наркотического состояния.

Естественно задать себе вопрос, какие факторы содействуют накоплению АТФ в мозгу при торможении? Если судить по результатам экспериментов А. В. Палладина (1965), Г. С. Хачатряна (1967) и других авторов, то следует считать, что гликолиз в мозгу при наркозе протекает на достаточно высоком уровне и это может содействовать обогащению мозга аденозинтрифосфатом.

Вторым, к тому же наиболее существенным фактором, по-видимому, является пониженное использование АТФ мозгом при торможении. Еще в 1951 г. Himwich подчеркивал, что барбитураты угнетают распад богатых энергией фосфорсодержащих соединений и поэтому обеспечивают их накопление в головном мозгу. Действительно при наркозе нарушены процессы использования АТФ для специфических функциональных нужд мозга.

Как известно, в процессе утилизации АТФ принимает участие фермент АТФ-аза, поэтому, чтобы решить вопрос о причине накопления АТФ мозга при наркозе, важно иметь представление об активности АТФ-азы в мозгу при данных условиях. АТФ имеется во всех тканях организма и несет в себе запас потенциальной химической энергии, которая может быть использована для специфических функций органов и тканей при участии АТФ-азы. Этот фермент отщепляет от АТФ неорганический фосфат и тем самым превращает потенциальную энергию в кинетическую. Предполагается наличие в мозгу двух ферментов, обладающих АТФ-азной активностью: один из них (водорастворимый) обладает апиразным действием, легко отщепляет две молекулы фосфата, активируется ионами Mg^{2+} и не нуждается в присутствии кальция; второй фермент (водонерастворимый) прочно связан со структурным белком и активируется ионами K, Na и Ca, с оптимумом действия при pH 7,6—8 (А. В. Палладин и Ц. М. Штутман, 1948; Ц. М. Штутман, 1949).

Активность АТФ-азы в разных отделах мозга неодинакова. Самая высокая активность фермента наблюдается в сером веществе коры головного мозга, затем следует мозжечок, далее идут продолговатый мозг и белое вещество мозга (Ц. М. Штутман, 1949).

В. А. Энгельгардтом и М. Н. Любимовой показано, что этот фермент в мышцах связан со структурным белком мышечных фибрилл — миозином. Meyerhof (1947) предположил, что в мозгу АТФ-аза также находится в связи со структурными элементами клетки. В противоположность этому А. В. Палладин (1965) с сотрудниками показали, что АТФ-аза мозга в отличие от АТФ-азы

мышц является водорастворимым ферментом. Правда, до сих пор неясно, весь ли фермент или часть его растворимы в воде.

Тот факт, что АТФ-аза мозга важна для его функций, позволил предположить, что активность этого фермента меняется в зависимости от функционального состояния нервной системы. Было установлено, что АТФ-азная активность мозга падает при воздействии уретана и хлорпромазина (Bernsohn et al., 1958). Однократное введение большой дозы люминала (0,2 г) почти полностью блокирует АТФ-азную активность гомогенатов мозга и печени (Maurri, 1956), меньшая доза (0,1 г) также значительно ослабляет активность, а еще меньшая (0,05 г) вызывает лишь незначительное угнетение активности АТФ-азы.

Следовательно, тормозной эффект люминала прямо пропорционален его концентрации. Показано, что люминал в дозе $1,7 \cdot 10^{-3}$ in vitro повышает специфическую радиоактивность фосфокреатина и АТФ в срезах коры мозга, и на основании полученных данных сделан вывод, что люминал не препятствует синтезу АТФ, но тормозит использование этого вещества (Cohen, Heald, 1960).

Местные анестетики (дикаин, совкаин, анестезин и т. п.) угнетают АТФ-азную активность гомогенатов и митохондрий мозга (М. И. Кужман, 1967). При изучении влияния морфина на активность АТФ-азы в микросомах мозга морфин вводился крысам в дозе 30 мг/кг однократно (первая группа) и в течение 55—60 дней (вторая группа). У крыс второй группы было обнаружено снижение активности Mg^{2+} стимулируемой АТФ-азы, и авторы объяснили этот эффект конформационными изменениями в молекуле АТФ-азы при длительном введении морфина (Chosh a. Chosh, 1968).

При однократном внутрибрюшинном введении мышам ХП в дозе 10 мг/кг не было отмечено изменений содержания АТФ, АДФ и АМФ в мозгу и даже при применении ХП в дозе 40 мг/кг не снижалась активность АТФ-азы мозга, активируемой Mg^{2+} (Chowdhury a. oth., 1968).

Специфической активности Na, K-стимулируемой АТФ-азы соответствует появление электроэнцефалографической активности мозга (Abdel-Latif a. oth., 1967). На гомогенатах мозга кролика было выявлено, что эфир и галотан угнетают активность Na, K-стимулируемой АТФ-азы, почти не затрагивая активности АТФ-азы, не требующей ионов Na и K (Ueda, Mietani, 1967). Другими авторами было отмечено ингибирование свободными радикалами семихинона хлорпромазина активности АТФ-азы мозга, стимулируемой ионами K и Na (Akery, Brody, 1968). Можно думать, что в этом случае тормозится активность фермента, участвующего в освобождении энергии, заключенной в АТФ.

Имеются указания на то, что ХП, не оказывая влияния на активность креатинфосфокиназы и ферментов, катализирующих фосфорилирование адениннуклеотидов, тормозит усвоение АТФ в нервной ткани (Weiner a. oth., 1961) путем угнетения актив-

ности АТФ-азы (Torjeschu, Severin, 1967). Maurri (1956) считает, что уменьшенное потребление кислорода и нарушение углеводного обмена, наблюдаемые при барбитуратном наркозе, могут быть отнесены за счет блокирования HS-группы АТФ-азы.

Хотя по этому вопросу в литературе имеются некоторые противоречия, все же преобладают представления о том, что сохранение запасов АТФ мозга при торможении в известной мере зависит от угнетения активности АТФ-азы.

Представляет интерес работа М. Н. Кондрашовой (1969), где отмечены особенности обмена сукцината в митохондриях мозга при возбуждении и торможении. Автор подчеркивает, что использование АТФ на обеспечение внешних функций характеризуется низким значением K_t ($10^{-5}M$), а утилизация АТФ при биосинтезах сочетается с более высокими значениями K_t . Поэтому при возбуждении нервных клеток снижается отношение АТФ/АДФ и повышается трата АТФ на обеспечение внешних функций. В этих условиях АТФ мало участвует в процессах биосинтеза. Пониженный при этом синтез жиров сопровождается повышением содержания жирных кислот и ацетил-КоА. Накопление последнего ингибирует пируватдегидрогеназу, а ЩУК, конденсируясь с ацетил-КоА, образует щавелевоянтарную кислоту. Ацетил-КоА, являясь хорошим акцептором карбоксильной группы щавелевоянтарной кислоты, при взаимодействии с последней может образовать α -кетоглутарат и малонил-КоА. Низкому отношению АТФ/АДФ сопутствует падение содержания НАД-Н₂ и особенно НАДФ-Н₂ (в результате заторможенной трансдегидрогеназной реакции), поэтому малонил-КоА, не будучи использованным для синтеза жиров, накапливается в ткани. Образующийся при гликолизе пируват, взаимодействуя с малонил-КоА, преобразуется в ЩУК, которая включается в ЦТК. В связи с уменьшением количества АТФ происходит активация деацилаз, а это содействует освобождению малоната из малонил-КоА и накоплению ацетоновых тел и КоА, что вызывает превращение α -кетоглутарата в сукцинат и затормаживает реакцию превращения ЩУК в ФЭП.

При возбуждении параллельно со снижением количества АТФ в митохондриях усиливается образование сукцината, а в силу угнетения сукцинатдегидрогеназы происходит накопление янтарной кислоты на фоне использования других энергетических субстратов.

Во время торможения возросшая активность сукцинатдегидрогеназы и повышенная утилизация янтарной кислоты сопровождаются снижением количества сукцината и накоплением АТФ. Этот эффект содействует включению малоната и ЩУК в реакции синтеза жирных кислот и ФЭП, а следовательно, использованию ЩУК в ресинтезе углеводов. Перечисленные биохимические процессы в митохондриях согласуются с данными Von Korff (1965), который показал, что при возбуждении в них накапливается сукцинат и убывает яблочная кислота, а при торможении, наоборот, сукцинат окисляется и повышается содержание малата.

Описанные закономерности в митохондриях при повышенных и сниженных функциях в какой-то мере сходны с процессами, протекающими в мозгу при возбуждении и торможении.

При торможении в мозгу возрастает количество АТФ и повышается отношение АТФ/АДФ. Такой эффект В. С. Шапот рассматривает с позиций ранее высказанного им предположения о конкуренции между пластическим и «специфическим» обменом АТФ (В. С. Шапот, 1952). При усиленной деятельности мозга АТФ, по мнению автора, используется главным образом на поддержание специфического обмена, а не на пластический обмен. При наркозе, наоборот, АТФ тратится преимущественно для биосинтезов, а не для поддержания функциональной деятельности мозга. Поскольку энергетические траты при возбуждении значительно выше, чем при наркозе, в этом последнем случае в мозгу накапливается АТФ. Следует еще раз подчеркнуть, что накопление АТФ происходит несмотря на некоторое угнетение окислительного фосфорилирования и пониженное включение P^{32} в АТФ. Эти процессы сочетаются с уменьшением активности АТФ-азы, что лишний раз свидетельствует о резком угнетении процесса специфического использования АТФ при торможении, и о том, что интенсивность его распада уступает ресинтезу, также, очевидно, сниженному при наркозе.

Если учесть к тому же свободное окисление (В. П. Скулачев, 1969) как источник дополнительной энергии и стимуляцию окисления сукцината, то станет ясно, что путей накопления АТФ в нервной ткани при наркозе много. Главными из них являются пониженное использование АТФ для специфических функций, а также сохраненный синтез этого вещества на пути гликолиза и переключения реакций ЦТК на окисление сукцината.

ТЕМПЕРАТУРА МОЗГА ПРИ НАРКОЗЕ

Не менее существенным в характеристике энергетического обмена в мозгу при наркозе является теплопродукция мозга в этих условиях, о чем можно судить по температурным сдвигам в мозгу. Еще в конце прошлого столетия появились указания на то, что функциональная активность ткани сопровождается локальным подъемом температуры (К. Бернар, 1878; А. Я. Данилевский, 1878). Позднее такие представления были экспериментально подтверждены другими авторами, показавшими, что при возбуждении в нервной ткани усиливается теплопродукция, сопровождающаяся повышением температуры (М. П. Березина, 1939, 1947; Н. И. Путилин, 1939, 1951, 1954; А. А. Лев и др., 1958; В. Я. Березовский, 1961, 1963, и др.)

А. А. Лев (1960) считает, что подъем температуры мозга соответствует повышенной электрической активности ткани. Многие авторы повышение температуры объясняют усилением обмена веществ мозга в ответ на стимуляцию его деятельности.

Между парабиозом и наркозом существует функциональное сходство, поэтому не лишено смысла ознакомление с вопросом об энергетике нервов в состоянии парабиоза. Прямые измерения энергетических расходов, сопровождающих развитие парабиотического состояния, выявляют снижение теплопродукции нерва. Работы по теплообразованию нерва показывают, что состояние парабиоза характеризуется не прогрессивным падением до нуля и не чрезмерным повышением энергетических расходов, а несколько сниженным, весьма экономным и способным длительно держаться на одном и том же уровне, обменом.

Так, например, М. П. Березиной (1939) в опытах с определением теплового обмена нерва с помощью термопар показано, что изолированный нерв, находящийся в покое, в присутствии кислорода длительно сохраняет устойчивый уровень энергетических расходов. Автором обнаружено, что теплообразование мякотного нерва лягушки в состоянии покоя при 20°C равно $6,9 \cdot 10^{-5}$ кал/г в 1 сек, что составляет почти половину энергии, поглощаемой нервом при самом сильном возбуждении. Теплообразование безмякотного нерва краба в покое при той же температуре достигает $17,5 \cdot 10^{-5}$ кал/г в 1 сек, что, оказывается, в 3 раза превышает теплообразование в покое нерва лягушки.

При действии на нерв в состоянии покоя факторов, вызывающих парабиотическое состояние, он переходит после предварительных фазовых изменений уровня энергетических расходов на новый стационарный уровень теплопродукции, который может более или менее длительно поддерживаться без изменений. На высоте развития парабиоза, при полной утрате нервом возбудимости и способности проведения возбуждения, стационарный уровень теплопродукции ниже уровня теплопродукции покоя и составляет от 80 до 20% исходного. Развитие торможения парабиотического характера и типа пессимума характеризуется снижением уровня теплообразования и менее интенсивным освобождением тепловой энергии (М. П. Березина, 1939).

В опытах М. П. Березиной при действии на нерв краба в состоянии покоя ионов Са наблюдалась сначала фаза повышенного теплообразования, когда теплопродукция нерва составляла 115—120% исходного уровня теплообразования. Эта фаза протекала в условиях сохранившейся возбудимости нерва. Под влиянием альтерации отмечено снижение стационарного уровня теплопродукции, которое представляет собою полностью или частично (для случая отравления) обратимое явление. Выход из состояния парабиоза и восстановление способности проводить импульс возбуждения при удалении альтерирующего агента, сопровождается возвращением теплообразования нерва к уровню покоя. При этом сниженный по сравнению с уровнем покоя стационарный уровень теплообразования нерва, находящегося в состоянии парабиоза, не является показателем истощения рабочих потенциалов нерва. Можно вернуть нерву способность реагировать на раздраже-

ние (без внесения добавочных энергетических источников), вызванное действием агентов, повышающих его лабильность, как слабых растворов адреналина, стрихнина, кофеина, атропина, и даже вовсе без внесения каких-либо химических агентов (например, анод постоянного тока). Эти исследования показывают, что состояние парабิโอ́за может не сопровождаться усилением диссимиляции и что он может иметь охранительное значение. При этом оказалось, что способность нерва длительно поддерживать, в условиях альтерации, стационарный уровень теплообразования без перехода к необратимым изменениям не в одинаковой степени выражена в различных нервах. Мякотный нерв лягушки сохраняет стационарное состояние в течение многих часов альтерации, тогда как переход в необратимое состояние безмякотного нерва краба совершается быстро. Следовательно, различные нервы обладают известным своеобразием ответов на действие альтерирующих агентов. Парабиоз в условиях целостного организма, очевидно, еще более специфичен, так как здесь поврежденный нервный ствол не потерял своей морфологической связи с нервной клеткой и находится во взаимодействии со всеми другими системами живого организма. В этом случае, наряду с влиянием вредящего агента, вызывающего развитие и углубление парабิโอ́за, вступают в действие компенсаторные механизмы организма, направленные на выравнивание вызванных повреждением сдвигов. Это создает благоприятные условия для сохранения «порогового парабิโอ́за», который может долго длиться и не приводить к необратимому состоянию.

В этой связи особый интерес представляет динамика тепловых явлений в головном мозгу целостного организма теплокровного животного при различных состояниях.

Как уже подчеркивалось, парабииотическое состояние имеет много общего с наркозом. Еще Н. Е. Введенским (1901) было показано, что мионевральная концевая пластинка двигательного волокна при отравлении кураре обнаруживает трансформирующую и парадоксальную стадии проведения, такие же, как и в наркозированном нерве. Если тепловой обмен нерва при развитии парабии́оза в какой-то мере выяснен, то вопрос о динамике теплопродукции в головном мозгу при наркозе, вызванном различными фармакологическими средствами, изучен недостаточно.

Известно, что температура любого органа зависит от состояния сосудистого тонуса в нем, от интенсивности кровоснабжения и дыхания, от колебания температуры организма, а также от температуры внешней среды и т. п. Решающим же фактором в изменении температуры организма как целого и отдельных его органов (в том числе и головного мозга) является интенсивность энергетического обмена, в частности активность процессов окисления в тканях.

Н. И. Путилин (1954) с помощью термопары выявил, что изменение температуры слюнной железы в основном зависит от об-

менных процессов, происходящих в ее секреторном аппарате, а не от кровообращения железы. Праути и Харди (1956) считают, что температура является показателем уровня тепловой энергии тела. Температура тела определяется процессами теплоотдачи и в большей мере — теплообразования.

В работах Н. Н. Константиновой (1955) обнаружено, что барбитураты значительно снижают температуру тела даже при большом ограничении теплоотдачи. Сравнительные исследования газообмена при этих условиях привели автора к заключению о том, что снижение температуры тела во время наркотического сна зависит не от интенсивности теплоотдачи, а от уменьшения теплопродукции.

Многими авторами отмечена гипотермия под влиянием хлорпромазина (Pavlovic, 1956; Ankerman, 1958; Р. В. Чаговец и Ц. М. Штутман, 1962; Century, Horwitt, 1969). Тем самым подчеркивается связь температуры тела с функциональным состоянием нервной системы.

Влияние различных фармакологических веществ на температуру тела и отдельных его органов складывается как из непосредственного влияния на ткань и кровеносные сосуды, так и из действия указанных веществ на центральные аппараты, участвующие в терморегуляции, что подчеркивает важную роль головного мозга в этом процессе. Действие наркотических веществ тесно связано с влиянием на метаболизм как регулируемых органов, так и терморегулирующих приборов центральных и периферических.

В предыдущих главах работы мы смогли убедиться в том, что под влиянием наркотических средств в головном мозгу снижается окислительное превращение углеводов и наряду с этим усиливается ресинтез глюкозы и гликогена из различных метаболитов.

Общепринятой точкой зрения является та, что биосинтетические реакции требуют для своего осуществления затраты энергии, а катаболические реакции протекают с ее освобождением (В. А. Энгельгардт, 1945; С. О. Гребинский, 1946, и др.).

Ввиду того, что в целостном организме одновременно с эндэргоническими реакциями протекают и экзэргонические, по температуре мозга нельзя составить полного представления об энергетических реакциях нервной ткани без учета данных биохимических сдвигов и активности соответствующих ферментов в головном мозгу при наркозе.

Одновременное исследование процессов той или иной ткани биохимическими и биофизическими методами вполне себя оправдало.

Известно, что в начале сороковых годов работами Эмбдена и Мейергофа были раскрыты очень важные биохимические процессы в мышцах, а исследованиями Хилля с помощью термоэлектрических измерений был тщательно изучен процесс теплообразования в них. Идя разными путями, авторы пришли к единому и

весьма важному заключению в отношении характеристики различных фаз мышечной деятельности.

В настоящее время имеется немало сведений, касающихся химических сдвигов в головном мозгу при возбуждении и торможении, вызванных различными фармакологическими средствами, в том числе и наркотическими веществами. Вопрос же о динамике температурных сдвигов в головном мозгу теплокровных животных при этих условиях, к сожалению, недостаточно изучен.

Нами были выполнены исследования с целью проследить с помощью термоэлектрических измерений тепловые сдвиги головного мозга под влиянием различных наркотических и снотворных веществ (Е. Ф. Иваненко, 1954, 1957).

В организме непрерывно происходит обмен веществ и энергии, поэтому результаты экспериментов, направленных на выявление теплопродукции мозга при наркозе, являются существенным дополнением к фактам, касающимся биохимических сдвигов в мозгу при торможении нервной системы.

Такого рода исследования важны еще и потому, что методы измерения теплопродукции мозга позволяют проследить в динамике температуру мозга в течение длительного срока.

Биохимические данные, полученные сравнительно тонкими и точными методами химического анализа, имеют тот недостаток, что не позволяют непрерывно следить за динамикой процесса. Поэтому сведения, полученные с помощью современных биохимических методов исследования, должны быть дополнены методами биофизического анализа, более точно отражающего динамику процессов.

Измерения тепловых явлений мозга производились нами с помощью термоэлектрического метода. Принцип указанного метода заключается в превращении тепловых изменений в электрические. Этим методом можно определять разницу температур с неизмеримо большей чувствительностью, чем при помощи простой термометрии.

Термоэлектроток является функцией разницы температур спаев. Если взять два различных металла, например серебро и константан или медь и константан и т. п., спаять их в двух или нескольких местах, то в образовавшейся таким образом цепи возникает термоэлектрический ток всякий раз, когда температура на обоих спаях будет различна. Включив в цепь какой-либо электрический прибор, например, в нашем случае зеркальный гальванометр, можно измерить этот ток. Опытным путем можно определить чувствительность такого термоэлемента. Предполагается при этом, что отклонение стрелки гальванометра пропорционально величине теплопродукции (схема 2).

Из схемы видно, что термобатарея (T) через ящик сопротивлений (R) и переключатель (K) соединена с гальванометром (G).

Подопытными животными в этих исследованиях были кролики. В качестве наркотических и снотворных средств применялись

эфир, морфин+эфир, хлоралгидрат, мединал, пентотал и гексенал.

В первой серии опытов производились измерения температуры коры головного мозга с помощью термопары, для чего был применен комбинированный аппарат типа АК-5 Мишука. За 2 ч до опыта у кролика обнажалась часть полушария большого мозга. С этой целью в теменной области черепа делалось небольшое трепанационное отверстие. Через 2 ч, а иногда и через сутки после

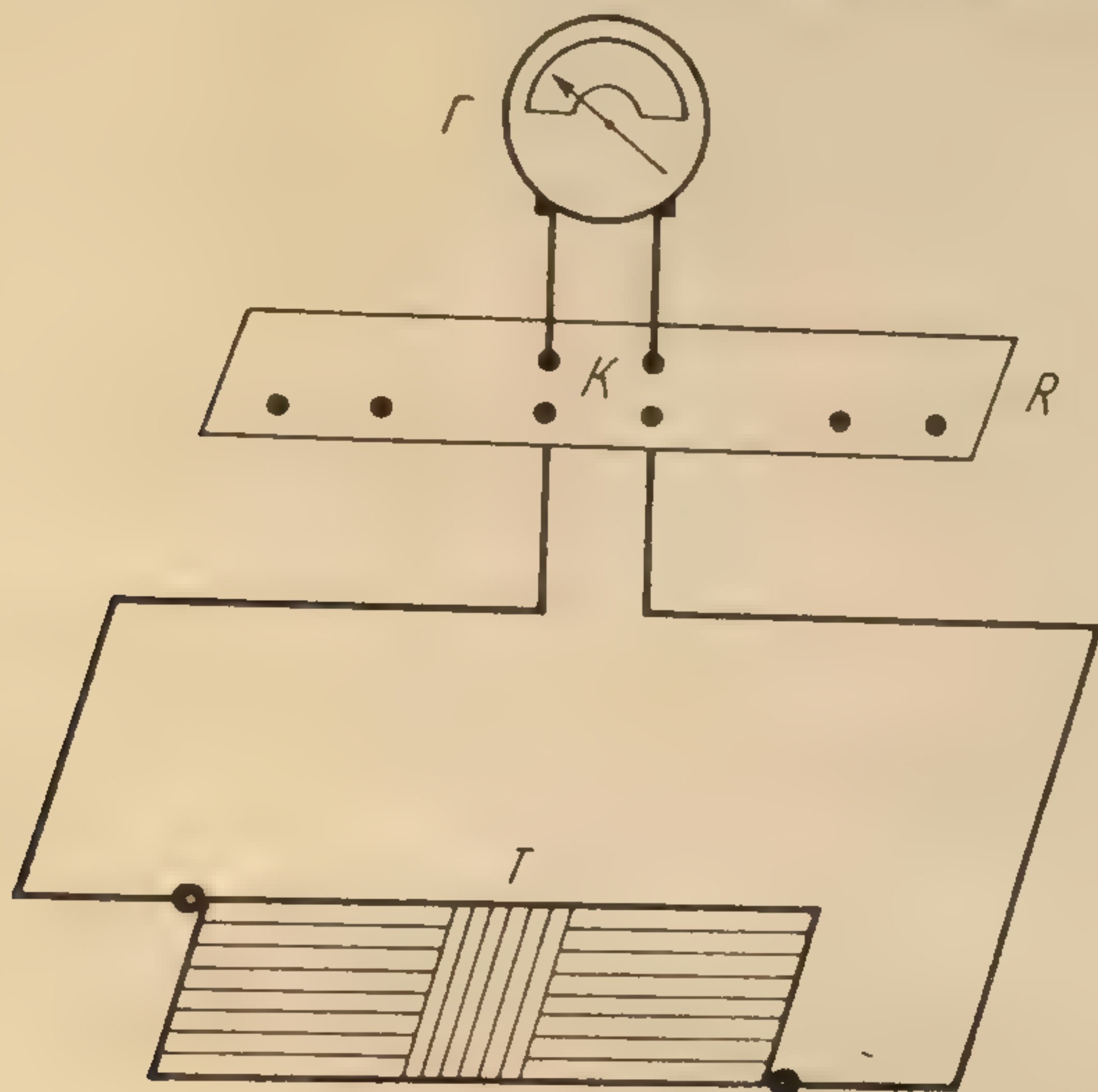


Схема 2. Общая схема установки по измерению теплообразования ткани с помощью термобатарей.

операции «теплый» спай термопары накладывался на обнаженную ткань мозга, а «холодный» помещался в термостат, и спустя 60 мин измерялась температура мозга без влияния наркоза. В течение 1 ч производился отсчет показаний гальванометра через каждые 20 сек и таким образом устанавливалась температура мозга в «норме». Затем животному давалось соответствующее наркотическое средство, и измерения проводились дальше через каждые 20 сек в течение 2—5 ч действия наркоза.

Во второй серии опытов представилась возможность произвести на одном и том же животном сравнительные исследования температуры серого и белого веществ головного мозга. В этом случае нами была использована дифференциальная термоэлектрическая методика Хилла. Постановка опытов в этой части работы была следующей. У кроликов заранее просверливались в черепной

крышке отверстия для введения «теплых» спаев термодпары. Исследование температуры серого и белого вещества мозга как в «норме», так и при наркозе начиналось спустя 1 ч после введения в мозг спая. «Теплый» спай одной термодпары вводился через отверстие под черепную коробку и укладывался субдурально, что давало возможность измерять температуру серого вещества больших полушарий, а «теплый» спай второй термодпары через отверстие, расположенное симметрично по отношению к первому, погружался вглубь белого вещества мозга.

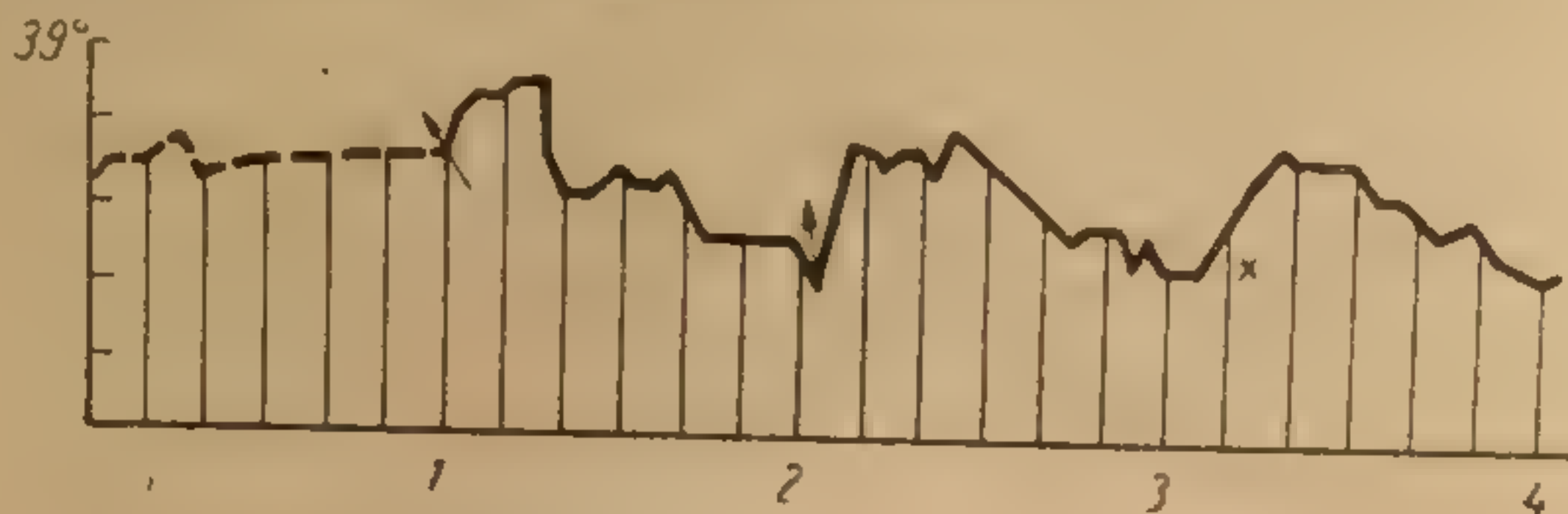


Рис. 16. Температура коры головного мозга кролика после введения хлоралгидрата.

Первая стрелка — первое введение вещества; вторая — повторное введение; крестик — движение кролика.
По горизонтали — время в часах.

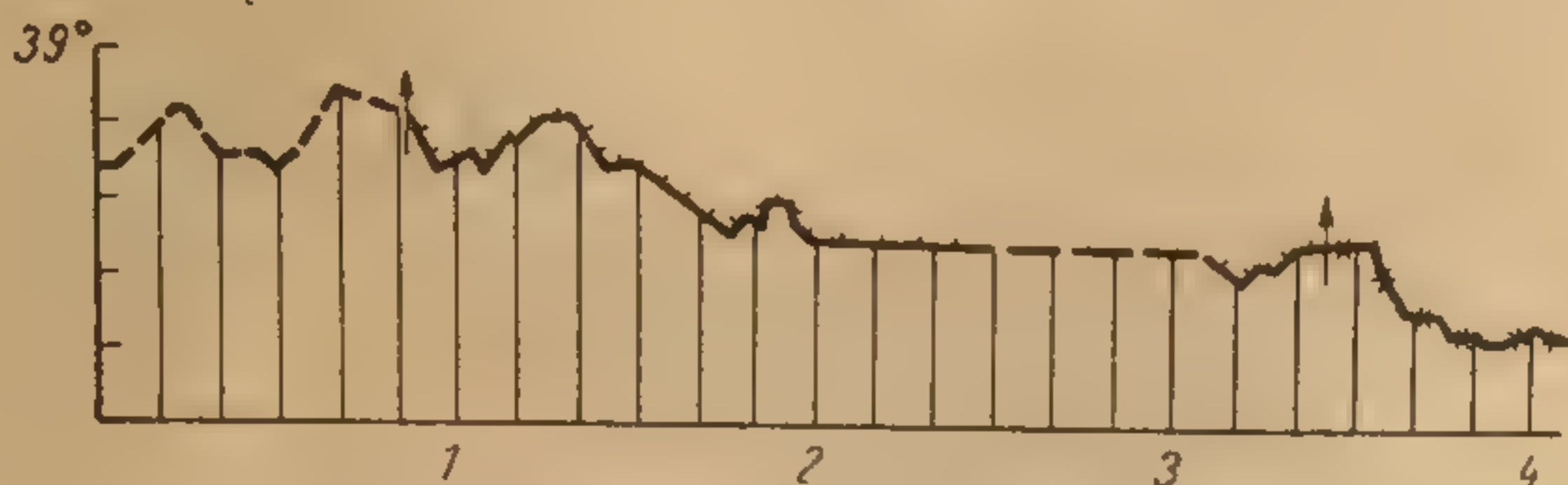


Рис. 17. Температура коры головного мозга кролика при эфирном наркозе после предварительного введения морфия.

Первая стрелка — введение морфия; вторая — эфира.
По горизонтали — время в часах. С 2 ч 30 мин до 3 ч измерения температуры не производились.

Проведенные исследования показали, что хлоралгидрат в течение 1 ч снижал температуру коры головного мозга по сравнению с нормой на 1,5—2°, причем в первые минуты после введения хлоралгидрата температура мозга повысилась, а последующее снижение ее происходило циклически, чередуясь с повышением температуры, доходящим до величин, отмеченных в норме (рис. 16).

В другом опыте (рис. 17) подкожное введение 1 мл морфина (0,02 г) вызвало волнообразное снижение температуры коры мозга. При этом значительное понижение температуры началось лишь спустя 40 мин после введения морфина и через 1½ ч достигло 36,5° вместо 37,4 в контроле. Через 2½ ч после введения морфия был дан эфир, вызвавший значительное понижение температуры мозга, которое через 60 мин достигло 34,5°. Предварительная дача мор-

фина исключила обычное состояние возбуждения у кролика в первые несколько минут после дачи эфира.

Таким образом, при эфирном наркозе снижается температура коры головного мозга, предварительная же дача морфина снимает как состояние возбуждения животного в первую фазу действия эфира, так и подъем температуры коры мозга в первый момент действия наркоза. Через 20 ч после начала опыта, когда кролик находился в бодрствующем состоянии, температура коры мозга оказалась даже повышенной по сравнению с исходными показателями.

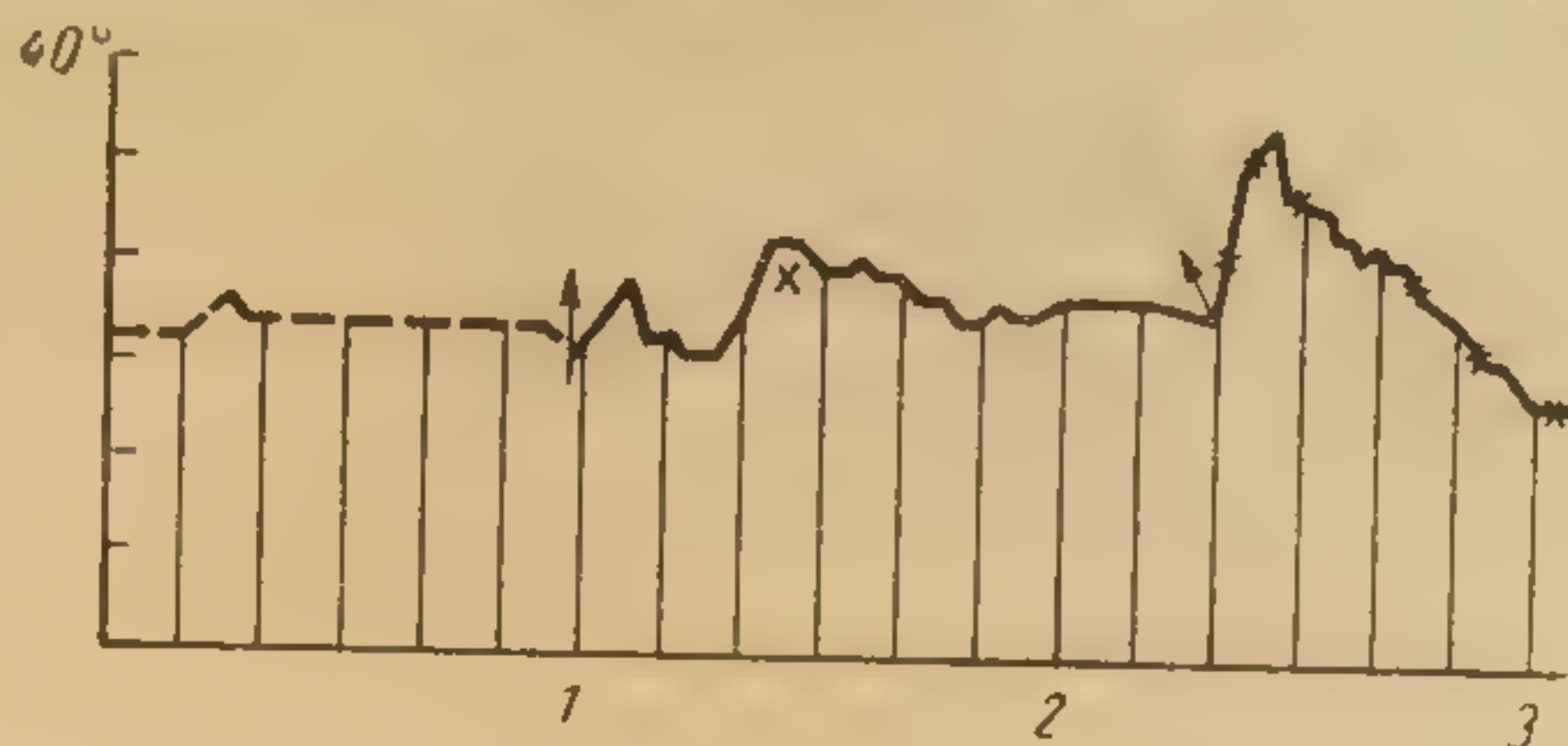


Рис. 18. Температура коры головного мозга кролика после подкожного введения 5,5 мл 2% раствора пентотала и последующей дачи эфира.

По горизонтали — время в часах. Первая стрелка — введение пентотала; вторая — дача эфира; крестик — осушение мозга.

В одном из проведенных нами опытов (рис. 18) недостаточная доза пентотала (5,5 мл 2% р-ра) не изменила температуру коры мозга, в то время как введенный на этом фоне эфир, после кратковременного подъема в момент возбуждения, снизил температуру коры мозга по сравнению с контролем почти на 3° по сравнению с верхней точкой подъема.

Увеличение дозы пентотала, как это показано в следующем опыте (рис. 19), привело к значительному уменьшению теплопро-

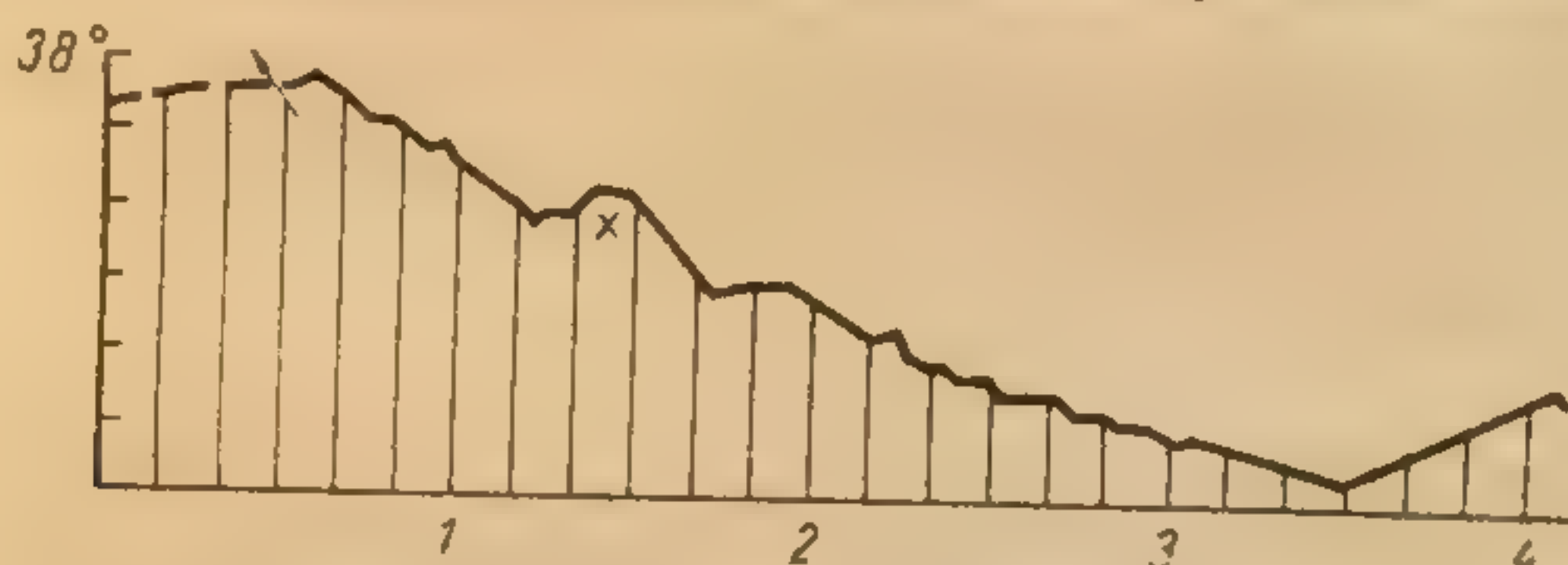


Рис. 19. Температура коры головного мозга кролика после подкожного введения 12 мл 2% раствора пентотала.

Стрелка — введение пентотала, крестик — осушение мозга. По горизонтали — время в часах.

дукции мозга. В этом опыте, в отличие от предыдущих, у кролика трепанация черепа была произведена накануне, и температура мозга при этом оказалась равной $37,4^{\circ}$. На следующий день (через 28 ч после вскрытия участка левого полушария) температура коры мозга у кролика почти не изменилась и оказалась равной $37,6^{\circ}$. После подкожного введения 12 мл 2% раствора пентотала у животного через 10—15 мин возник глубокий сон, который продолжался в течение длительного времени. Уже через 10 мин после

дачи наркоза началось постепенное снижение температуры мозга, а спустя 3 ч оно достигло $32,4^{\circ}$, после чего опыт был прекращен, хотя кролик все еще находился в состоянии глубокого наркотического сна.

К моменту прекращения опыта было вскрыто второе полушарие головного мозга (правое) с целью сравнить температурные показатели коры обоих полушарий головного мозга. Измерение температуры правого (только что вскрытого) и левого (вскрытого 32 ч тому назад) полушарий, произведенные сразу же после второго оперативного вмешательства, показали сходные между собой величины, причем незначительное повышение температуры в том и другом полушариях, очевидно, следует связать с нанесенной травмой (табл. 6). Через 40 мин после травмы температура коры мозга установилась на величинах, близких к тем, которые имели место при наркозе до второго хирургического вмешательства. Интересно, что при переходе в бодрое состояние в связи с прекращением наркоза теплопродукция коры обоих полушарий оказалась более высокой, чем в «норме».

ТАБЛИЦА 6
Температура коры левого (первое вскрытие)
и правого (второе вскрытие) полушарий мозга
кролика в состоянии наркоза

Условия эксперимента	Полушария	
	левое	правое
До вскрытия правого полушария, без наркоза	37,6	—
До вскрытия правого полушария, во время наркоза	32,4	—
Сразу после вскрытия правого полушария во время наркоза	33,5	33,4
Через 10 мин после вскрытия правого полушария, во время наркоза	32,9	33,0
При переходе в бодрое состояние	38,0	38,2

На рис. 20 представлены результаты опыта с введением мединала. Вскоре после введения в краевую вену уха 3,6 мл 10% раствора мединала (2,1 мл/кг веса) кролик начал засыпать (наблюдались расслабление мускулатуры, вялость и т. п.), а через 10—15 мин он спал глубоким спокойным сном. Как видно, из рис. 20, температура мозга в норме равнялась $37,9^{\circ}$. Снижение температуры после введения мединала достигло: через 60 мин — $36,2^{\circ}$, через 2 ч — $35,6^{\circ}$, через 2 ч 30 мин — $35,4^{\circ}$, через 3 ч — $35,4^{\circ}$, через 4,5 ч — $35,0^{\circ}$.

Следует при этом отметить, что подобно тому, как это наблюдалось и в опытах с другими видами наркоза, температурная кривая носила волнообразный характер, однако даже высшие точки

не достигали величин, характерных для преднаркового состояния животного.

Во второй серии опытов на одном и том же животном одновременно производились измерения температуры как серого, так и белого веществ головного мозга кролика при воздействии эфира и гексенала.

В одном из опытов после определения температуры мозга в норме (для серого и белого веществ головного мозга) кролику был дан эфирный наркоз, который длился в течение 45 мин. В течение первых 10 мин действия эфира произошел подъем температуры как в сером, так и в белом веществе. В дальнейшем в сером

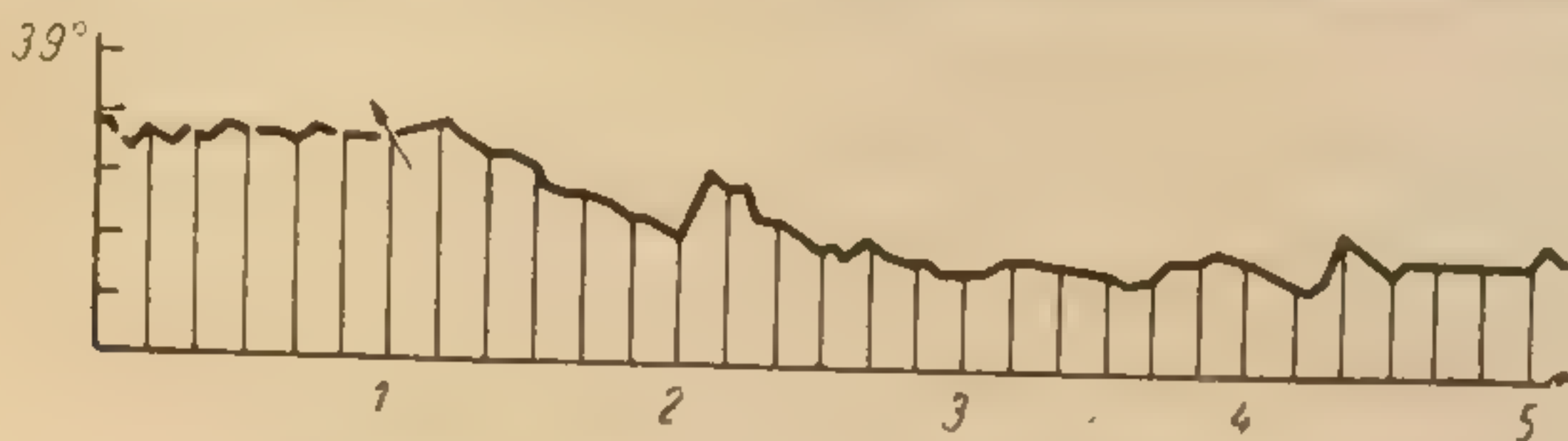


Рис. 20. Температура коры головного мозга кролика после внутривенного введения 3,6 мл 10% раствора мексидина.

Стрелка — введение мексидина. По горизонтали — время в часах.

веществе наступило снижение температуры, в белом она продолжала оставаться на высоком уровне. Таким образом, в данном опыте выявились некоторые различия изменений температуры серого и белого вещества мозга под влиянием эфира.

В другом опыте этой серии кролику после исследования температуры серого и белого вещества мозга в норме был введен подкожно гексенал в дозе 0,5 мл 10% раствора. При действии гексинала также выявились различные температурные сдвиги в сером и белом веществе больших полушарий. Если в течение первых 10 мин действия гексинала в сером веществе температура снизилась, то в белом она повысилась по сравнению с нормой. В дальнейшем недостаточная доза гексинала, неспособная вызвать наркотический сон, привела к подъему температуры в сером веществе, в то время как для белого вещества введенное количество гексинала оказалось достаточным для дальнейшего снижения температуры. Повторное введение гексинала привело к резкому падению температурной кривой в сером веществе и вызвало постепенное, но более значительное снижение ее в белом веществе больших полушарий мозга. Следовательно, оба наркотические средства (эфир и гексенал) в определенных дозах снижают температуру как серого, так и белого веществ головного мозга, но действие их в некоторой степени специфично.

Позднее результаты наших исследований в какой-то мере были подтверждены В. Я. Березовским (1961), который в острых опытах изучал изменения температуры моторной и немоторной зоны коры

головного мозга собак при раздражении соответствующей области или путем воздействия на мышцы индукционным током. В этих экспериментах автор наблюдал при углублении наркоза резкое снижение температуры всего мозга.

Из представленного материала по изучению теплопродукции мозга при наркозе следует, что в условиях торможения, вызванного различными фармакологическими средствами, снижается температура мозга теплокровных животных, если мозг не изолирован и находится в связи с целостным организмом. Различные наркотические средства снижают теплообразование в нервной ткани и повышают ресинтез энергетически ценных веществ нервных окончаний. Снижение теплопродукции протекает ступенчато, чередуясь с ее повышением.

Изложенные факты свидетельствуют о том, что температура мозга может относительно долго удерживаться на сниженном уровне, что, однако, не является показателем истощения работоспособности потенциалов мозга. Об этом свидетельствует тот факт, что при переходе животного в состояние бодрствования теплопродукция его мозга оказывается даже более высокой, чем до наркоза.

Отмеченные данные подтверждают мнение физиологов, что в условиях парабриоза отсутствует прогрессивное снижение уровня энергетических ресурсов до полного их истощения.

Определенная закономерность прослеживается при рассмотрении температурных кривых мозга в наркозе. Эти кривые отражают фазность процесса, выражением которой является кратковременное повышение температуры в начальную фазу торможения, сменяющееся значительным ее снижением при развитии тормозного состояния. Это явление сходно с наблюдаемыми М. П. Березиной (1939) при развитии фаз парабриотического торможения. Фазные изменения температуры мозга некоторые авторы связывают с диффузным неспецифическим возбуждением центральной нервной системы (Н. И. Путилин, 1954).

Температурная кривая носит волнообразный характер. На ней появляются зубцы подъема на фоне постепенного и довольно значительного снижения температуры по мере удлинения наркоза. Аналогичные ритмические колебания при наркозе были выявлены в активности ферментов (Е. Ф. Иваненко, 1953), газообмене мозга (Г. Н. Кассиль, 1938), содержании АТФ в этом органе (Л. Я. Тяхепыльд, 1956) и др. Этот же феномен был прослежен В. Я. Березовским (1961) при изучении температуры коры мозга при возбуждении и объяснен автором «функциональной мозаичностью» в деятельности мозга. Hess и Brand (1966) выявили ритмичный характер скорости гликолитических процессов в экстракте из дрожжей. С. Э. Шноль (1967) в своей книге развивает идею о колебательном характере ответов биологических систем на то или иное воздействие. Быть может, эта биологическая закономерность лежит в основе прослеженных нами волнообразных изменений кривой температуры мозга при наркозе.

Кратко резюмируя материал, представленный в этой главе, следует подчеркнуть, что при наркозе падает общая дегидрирующая способность ферментов при сохранении высокого уровня лактат- и сукцинатдегидрогеназ, угнетаются реакции ЦТК, часто, но не всегда снижается потребление кислорода, степень сопряженности окислительного фосфорилирования, а также степень включения введенного радиоактивного фосфора в АТФ мозга. Несмотря на это, при наркозе происходит накопление АТФ за счет падения активности АТФ-азы, достаточного уровня гликолиза в ткани мозга, а также переключения реакций ЦТК на сукцинатное окисление. Перечисленные факты можно считать косвенным доказательством того, что при торможении в мозгу процессы ресинтеза углеводов и АТФ преобладают над их распадом и поскольку трата этих веществ в энергетических целях снижена, а ресинтез углеводов повышен, происходит падение температуры мозга.

В противоположность этому при процессе возбуждения (и в фазу возбуждения от действия наркотических средств) усиливается утилизация кислорода мозгом и активность ферментов биологического окисления, в том числе дегидрогеназ и реакций ЦТК, повышается степень сопряжения окислительного фосфорилирования и продуцирование АТФ, но снижается количество АТФ в мозгу и усиливается активность АТФ-азы. Следовательно, при активации нервной деятельности в отличие от торможения энергетические траты в нервных клетках преобладают над ресинтезом энергетически ценных веществ, в связи с чем температура мозга повышается.

Таким образом, при возбуждении и торможении реакции энергообеспечения нервной ткани носят противоположный характер, хотя и имеют сходные черты.

Часть третья

АЗОТИСТЫЙ ОБМЕН И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БЕЛКОВ МОЗГА ПРИ ВОЗБУЖДЕНИИ И ТОРМОЖЕНИИ

Глава I

АЗОТИСТЫЙ ОБМЕН МОЗГА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СОСТОЯНИЯХ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

АЗОТИСТЫЙ СОСТАВ КРОВИ ПРИ НАРКОЗЕ

Недавно было показано, что эфир сам по себе, а также в комбинации с морфием и хлороформом вызывает гипоальбуминемию. Глубокий эфирный наркоз сопровождается также гипогамма-глобулинемией. У собак при морфийно-хлороформно-эфирном наркозе наблюдается снижение содержания белков крови за счет стимуляции распада белков, сопровождающегося увеличением уровня остаточного азота.

При циклоналовом наркозе зафиксировано то же самое, а при пентоталовом одними авторами не отмечено изменений в содержании белков, остаточного азота и интенсивности протеолитических процессов крови (Е. В. Майстрах и др., 1955), а другими — уже через 20 мин после начала сна, вызванного этим же препаратом, показано снижение в крови содержания общих белков (Birutti, Ferri, 1965). Складывается представление, что при эфирном, морфийном, хлороформном, циклоналовом, пентоталовом наркозах происходит трата белков крови в основном за счет альбуминов.

В отношении действия хлорпромазина (ХП) имеются противоречивые данные. Однократное введение ХП в дозе 5—7 мг/кг уже через 60 мин уменьшало в плазме крови собак содержание альбуминов и оказывало противоположное действие на γ -глобулины (Н. Н. Лаптева, 1959). Согласно работе других авторов, ХП снижал в сыворотке крови голубей и кроликов также α - и β -глобулины и β -липопротеиды (Chrusciel, Kokot, 1957), а длительное введение ХП (по 6 мг/кг) уменьшало коэффициент А/Г за счет возрастания фракции γ - и β -глобулинов (Braun a. oth., 1958). В этом случае наблюдали отрицательный азотистый баланс, падение веса животных и повышенное выделение азота с мочой. Дача ХП по 150—200 мг/кг в день также повышала в крови содержание α - и β -глобулинов и снижала количество альбуминов, а еще большие концентрации ХП сопровождалась падением общего белка крови за счет β -глобулина, оставляли без изменений содержание α -глобулинов и повышали количество γ -глобулинов и альбуминов (Torre et al., 1956).

Как видно, для оказания эффекта существенное значение имеет количество вводимого хлорпромазина. Выявлено, что хлорпромазин действовал аналогично кортизону, а именно, оба препарата повышали выделение азота с мочой, приводили к потере веса животного и т. п. При одновременном введении обоих веществ этот эффект значительно усиливался. Повышенное выделение общего азота с мочой получено при лечении аминазином больных шизофренией (Э. Я. Скуинь, 1959).

Аналогичная картина наблюдалась при лечении больных барбитуратами (Kuhn, 1961). В этом случае увеличение содержания аминокислот в крови сопровождалось усиленным выведением его из организма. Правда имеются работы, в которых отмечается положительный азотистый баланс при лечении медикаментозным сном, вызванным амиталом натрия, люминалом и хлоргидратом, и отрицательный — после пробуждения (в этом случае 90% выделенного азота составлял азот мочевины).

Следует указать на то, что длительное введение амитала натрия (в течение 30 дней по 15, 30, 60 мг/кг в день) приводило к снижению содержания α -глобулинов и к увеличению содержания альбуминов крови (Ferguson a. oth., 1967). По-видимому, сроки действия, как и концентрация наркотика, могут вызвать потерю кровью разных фракций белков.

Судя по литературным данным, большая часть наркотических и снотворных средств вызывает в крови сдвиги азотистого обмена, которые можно расценить как результат мобилизации тканевых белков или торможение их ресинтеза. Есть указание на то, что хлорпромазин задерживает включение меченого C^{14} -лизина и C^{14} -гликокола в белки многих тканей, в том числе и печени (Zöller a. oth., 1958). Пониженное содержание РНК в цитоплазме печеночных клеток наблюдалось при длительном введении больших доз аминазина. Kröner и др. (1969) считают, что барбитал тормозит в печени белковый синтез и подавляет синтез РНК при незначительном изменении содержания ДНК.

Длительный амитал-натриевый сон приводил к повышению остаточного азота и коэффициента протеолиза в поперечно-полосатых мышцах. Очевидно, при действии ХП и некоторых барбитуратов в печени и мышцах тормозится ресинтез белков и усиливается их распад до аминокислот. Действительно, ХП (15 мг/кг) стимулирует активность катепсинов печени на фоне сохраненного синтеза белков (А. Т. Шитый и В. А. Киришин, 1966). Приведенные факты позволяют считать, что при торможении в крови чаще всего снижается содержание общей фракции белков за счет альбуминов, а при длительном наркозе — за счет глобулинов. Обе фракции белков, как известно, синтезируются в печени, а оттуда попадают в кровь, где подвергаются протеолитическому распаду до аминокислот. В мышцах, как и в печени, при наркозе тормозится ресинтез белков и усиливается их распад до аминокислот, выделяемых в кровь. Снижение количества альбуминов крови при нар-

козе соответствует накоплению в ней аминокислот. Причем, барбитуровый и вероналовый наркоз ослабляет способность эритроцитов удерживать аминокислоты, и они накапливаются в крови, а оттуда улавливаются мозгом.

Особый интерес представляют данные об обмене перечисленных фракций азота и аминокислот в мозгу при наркозе. В отношении большого внимания заслуживают данные, полученные на животных и людях, когда путем анализа крови, притекающей к мозгу и оттекающей от него, исследовалась динамика процессов в головном мозгу при различных воздействиях на организм (А. Щербак, 1890; London, Iwanenko и Prochorova, 1934; Е. С. Лондон, 1935; Г. Н. Кассиль, 1938, Himwich, 1951, Г. Е. Батрак и А. З. Фрейдлина, 1955, и др.).

Как при судорогах, вызванных электрическим током, так и при наркозе, особенно эфирно-морфийно-хлороформном, мозг усиленно задерживает из крови аминокислоты. Использование аминокислот в мозгу при возбуждении и торможении различно. По-видимому, в обоих случаях они способны включаться в биосинтез белков, но, кроме того, при возбуждении утилизируются в энергетических целях, а при торможении служат субстратом для глюконеогенеза (подробнее об этом позднее).

По данным Г. Н. Кассиля (1938), в период наркоза интенсивность азотистого обмена в мозгу снижается, причем в течение одного и того же опыта в зависимости от фазовых состояний (преднаркотического возбуждения, наркоза, пробуждения) берут перевес те или иные процессы обмена белков в мозгу.

В опытах на собаках с введением морфина обнаружены значительные индивидуальные колебания изменений содержания остаточного азота в притекающей к мозгу и в оттекающей от него крови, что затруднило понимание направления сдвигов. Под влиянием эфира отмечено четкое снижение содержания остаточного азота в артериальной крови (Г. Е. Батрак и А. З. Фрейдлина, 1955).

Несколько иная картина наблюдалась при сочетанном действии морфина и эфира. В этом случае уровень остаточного азота в крови повышался и выделение остаточного азота из коры головного мозга в кровь оказалось меньшим, чем удержание его из артериальной крови. После пробуждения животных от наркотического сна в большинстве опытов отмечался отрицательный азотистый баланс. Отрицательный баланс наблюдался также у животных в состоянии возбуждения (Г. Е. Батрак, А. З. Фрейдлина, 1955). Отсюда можно заключить, что морфийно-эфирный наркоз усиливает задержку из крови остаточного азота мозгом.

Данные артерио-венозной разницы азотистых веществ при наркозе свидетельствуют о задержке мозгом аминокислот при торможении. Из приведенных сведений следует, что различные виды возбуждения и наркоза, особенно в разные фазы этих состояний, неодинаково влияют на белковый обмен в мозгу. Чаще всего в со-

стоянии возбуждения обмен белков становится интенсивнее, а при торможении ЦНС он снижается. Еще более важны сведения об азотистом и белковом обмене в самой ткани мозга, полученные при тех же состояниях нервной деятельности.

АЗОТИСТЫЙ СОСТАВ ТКАНИ МОЗГА ПРИ ВОЗБУЖДЕНИИ И ТОРМОЖЕНИИ

В функционировании нервной системы большое значение имеют азотсодержащие вещества как белкового, так и небелкового происхождения. В процессе нервной деятельности в головном мозгу одни азотсодержащие вещества образуются, другие — тратятся, что отражается на сдвигах общего, высокомолекулярного и остаточного азота. Ведущая роль среди азотсодержащих веществ в мозговой ткани принадлежит простым и сложным белкам: протеинам, нуклеопротеидам (НП), глюкотеидам, липопротеидам (ЛП), фосфотеидам (ФП), белкам-ферментам и т. п.

В настоящее время выяснено исключительное значение таких азотсодержащих соединений небелкового характера, как нуклеиновые кислоты (НК), АТФ, АДФ, КФ, различные аминокислоты и их производные и т. п. В головном мозгу содержатся важные для его функционирования фосфолипиды (ФЛ), а также аммиак и продукты его обезвреживания. Все названные вещества являются источниками либо общего, либо высокомолекулярного, либо остаточного азота в мозгу.

В отношении азотсодержащих веществ в головном мозгу отмечена химическая топография (Г. Я. Городисская, 1941; О. А. Смирнова, 1941; А. В. Палладин, Н. М. Полякова, 1949; Ц. М. Штутман, 1949; А. В. Палладин, 1952; В. В. Португалов, 1958). Самое большое количество белков обнаружено в сером веществе коры головного мозга, меньшее — в белом веществе головного мозга, затем идет спинной мозг, и наименьшее количество белков выявлено в периферических нервах.

В литературе имеется большое количество исследований, свидетельствующих о прямой связи между интенсивностью распада или синтеза белков и функциональной активностью мозга (Г. Н. Кассиль, 1938; Г. Я. Городисская, 1941; О. А. Смирнова, 1941; Hyden, 1955, Ungar et al. 1957, и др.).

Для характеристики белкового обмена в нервной ткани нередко пользуются таким показателем, как «коэффициент протеолиза» (Soula, 1913). Коэффициентом протеолиза (КП), характеризующим, по мнению Soula, интенсивность процессов распада белка, автор назвал процентное отношение остаточного азота к общему азоту.

Едва ли можно безоговорочно пользоваться КП с указанной целью, так как в состав остаточного азота, кроме продуктов распада белков, входят самые различные азотсодержащие вещества, ранее перечисленные. В зависимости от функционального состоя-

ния организма может изменяться содержание этих веществ, отражается на величине КП.

О. А. Смирнова (1941) путем исследования КП и активности протеолитических ферментов мозга под влиянием холодных и горячих ванн отметила изменения в химизме мозга и расценила их как результат изменения функционального состояния ЦНС в заданных условиях. При этом изменение функционального состояния ЦНС она объясняет перераспределением и появлением новых очагов возбуждения и торможения. Автор показала, что горячие ванны несколько увеличивают КП по сравнению с нормой. В опытах О. А. Смирновой (1941), наряду с изучением КП, исследовалось также аутолитическое ферментативное расщепление белка и было показано, что изменение КП часто не согласуется с интенсивностью аутолиза. Так, в стволовом отделе, где аутолиз был заметно повышен, КП почти не изменялся, а в полушариях, где имел место подъем КП, интенсивность аутолиза только незначительно возрастала. При охлаждении сдвиги аутолиза и КП шли в прямо противоположных направлениях.

Очевидно, КП в опытах Soula не должен называться «коэффициентом протеолиза», ибо он не всегда отражает интенсивность и направление белкового распада и едва ли может отразить природу биохимических изменений, идущих в мозгу при различных состояниях организма. Это обстоятельство необходимо учитывать, оценивая азотистый обмен в мозгу при различных воздействиях на организм.

Существуют большие разногласия в вопросе об азотистом обмене мозга при травме. Судя по данным одних авторов, травма снижает, а по мнению других, наоборот, усиливает азотистый обмен. Такие противоречивые сведения могут зависеть также от изменений в соотношениях между процессами возбуждения и торможения, которые могут наступить при различных видах травм и т. д. Возникновение торможения в коре головного мозга при операционной травме мозгового вещества было отмечено во многих лабораториях, а также в клинике (Ю. А. Поворинский, 1955, и др.).

На снижение азотистого обмена в мозгу при пониженной функциональной активности указали Г. Я. Городисская (1941) в опытах с полным выключением определенных внешних раздражителей, а также некоторые другие ученые при исследовании мозга на содержание белков у сусликов во время зимней спячки, ткани зрительных бугров при удалении глазных яблок и т. п.

Повышение активности нервной системы, по мнению ряда авторов, вызывает усиление белкового обмена.

Основательно разработан вопрос об азотистом составе различных отделов мозга в норме и при различных функциональных состояниях организма (Soula, 1913; Г. Я. Городисская, 1941; А. В. Палладин, 1952, 1954; Hyden, 1955; Gaitonde, Richter, 1955; А. В. Палладин и Н. Вертаймер, 1955; М. Ш. Промыслов, 1956;

Врба, 1956; Ungar a. oth., 1957; А. В. Палладин и др., 1957; К. И. Погодаев, 1963, 1964, и др.). Работы ряда авторов свидетельствуют о том, что длительное применение (от нескольких часов до нескольких дней) наркотических и снотворных веществ вызывает снижение интенсивности процессов обмена белковых веществ в мозгу (Soula, 1913; Winterstein, 1934; Г. Я. Городисская, 1941, и др.).

Имеются работы, свидетельствующие о противоположном характере изменений белкового обмена в головном мозгу при торможении (М. Ш. Промыслов, 1956; А. И. Сафаров и К. Б. Халилов, 1958, и др.).

Soula (1913) в опытах с изучением КП под влиянием эфира, морфия, хлороформа наблюдал изменение азотистого состава мозга в сторону снижения количества продуктов азотистого распада в мозгу по сравнению с нормой и особенно по сравнению с состоянием возбуждения, вызванного действием судорожных ядов. На основании полученных экспериментальных данных он сделал вывод, что вещества, возбуждающие нервную систему, такие, как стрихнин, кокаин, кураре, повышают протеолиз и аминокатеклиз в мозгу, а средства, угнетающие нервную деятельность (хлороформ, эфир, морфий), тормозят эти процессы.

Вскоре при исследовании влияния паральдегида, веронала и хлоралгидрата на азотистый состав мозга собак было установлено увеличение количества общего азота в ткани мозга. То же самое было отмечено в изолированной нервной ткани лягушек под влиянием метилового алкоголя и уретана (Winterstein, 1934). М. Я. Серейский (1940) в результате применения комбинированного наркотика (хлороформ с предварительной дачей морфия) получил данные, аналогичные данным Soula, а именно повышение общего азота как в сером, так и в белом веществе мозга.

Таким образом, большинство исследователей указывают на увеличение общего азота в мозгу при торможении и на этом основании делают вывод о снижении распада белков и об усилении синтеза его в мозгу при этом состоянии, хотя имеются и противоположные суждения.

Нам кажется, что по сдвигам лишь общего азота в мозгу судить о белковом обмене трудно. Об этом свидетельствуют как собственные данные, так и работы других авторов (Г. Я. Городисская и Л. Д. Карлик, 1941; В. Ф. Дунаева и др., 1959).

Известно, что в состав общего азота входит азот высокомолекулярных веществ и остаточный азот, следовательно, сдвиги общего азота могут зависеть от изменения количества того или иного компонента или обоих вместе. Так, например, в опытах М. Я. Серейского (1940) оказалось, что содержание общего азота мозга, представляющего собой сумму азота высокомолекулярных веществ и остаточного азота, возрастало в основном за счет азота продуктов распада белка. Поэтому важно исследовать наряду с общим также и остаточный азот.

В опытах на кроликах, кошках, белых мышах и крысах показано, что содержание остаточного азота в тканях головного мозга животных во время сна, вызванного эфиром, хлороформом, амитал-натрием, понижается, а под влиянием кордиазола — повышается. Следует иметь в виду, что увеличение количества остаточного азота в мозгу при наркозе может быть связано также с накоплением там АТФ, КФ, аминокислот, задержанных мозгом, крови и т. п.

Многие факты свидетельствуют о том, что накопление остаточного азота не всегда является показателем усиленного распада белков. В этом случае так называемый «коэффициент протеолиза» Soula не отобразит истинной картины белкового обмена в мозгу при соответствующих условиях. Следовательно, для большей убедительности в каждом опыте, наряду с данными по общему азоту, следует иметь сведения также об остаточном азоте и азоте высокомолекулярных веществ. Отсутствие таких всесторонних исследований привело к большим противоречиям в вопросе о белковом обмене при возбуждении и торможении.

Следует также иметь в виду, что различные средства, вызывающие одни и те же процессы в нервной системе, могут по-разному изменять биохимический состав мозга. Так, в процессе возбуждения, вызванном кофеином и камфорой, количество высокомолекулярного азота в обоих случаях незначительно повышается, количество остаточного азота под влиянием инъекций камфоры увеличивается, а при действии кофеина снижается по сравнению с контролем (Г. Я. Городисская и Л. Д. Карлик, 1941). К сожалению, часто делаются общие заключения без учета особенностей действия различных средств.

Ю. А. Гейнисман (1961) пришел к убеждению о двухфазности действия хлорпромазина на содержание белков, SH-групп и РНК в коре больших полушарий мозга. Вскоре после начала действия препарата он наблюдал снижение количества перечисленных веществ, а во вторую фазу — возвращение к норме. По-видимому, следует обращать внимание как на особенности действующих веществ, так и на фазы их действия. Не всегда учитывается то обстоятельство, что при возбуждении, вызванном камфорой, кофеином и т. п. веществ, в известной фазе их действия, может наступить торможение, а при действии веществ, вызывающих торможение, может иметь место наличие элементов возбуждения на фоне общей картины торможения.

Длительность действия на организм соответствующего фармакологического средства также имеет существенное значение для изменения соотношений различных форм азота в головном мозгу. При длительном уретан-мединаловом сне отмечено увеличение содержания остаточного азота и уменьшение содержания белкового азота в мозгу у кроликов и на этом основании сделано заключение, что длительное торможение приводит к распаду белка в мозгу (М. Ш. Промыслов, 1956).

Значительно раньше к таким же результатам пришел в своих работах Е. Ф. Грушевский (1941), показавший увеличение количества остаточного азота и одновременное снижение количества высокомолекулярных веществ в мозгу при многосуточном фармакологическом сне, вызванном смесью мепидала с бромистым натрием. При кратковременном действии тех же фармакологических средств он наблюдал у щенков увеличение содержания белкового азота как в сером веществе мозга, так и в зрительных буграх (Е. Ф. Грушевский, 1941). В мозгу кроликов при этом также увеличивалось количество белкового азота, но в меньшей степени, чем у щенков.

Увеличение содержания азота высокомолекулярных веществ в мозгу отмечено как при 15-минутном, так и 4-часовом действиях фармакологических веществ, вызывающих торможение. К концу первых суток количество азота высокомолекулярных веществ возвращалось к норме, а многосуточный сон приводил к снижению количества белкового и увеличению остаточного азота (Е. Ф. Грушевский, 1941).

Следовательно, азотистый обмен в мозгу зависит от сроков действия фармакологических средств. На это было указано еще в работах Soula (1913), который показал, что только при длительном отравлении животного алкоголем и морфием имело место уменьшение «коэффициента протеолиза», при кратковременном же действии морфия, хлороформа и других веществ, наоборот, наблюдалось даже некоторое увеличение этого показателя.

Из приведенного материала следует, что важно одновременное исследование всех азотистых фракций в мозгу с учетом специфики веществ, вызывающих тормозной процесс, их концентрации и сроков действия.

Мы поставили перед собою цель произвести в головном мозгу при соответствующем состоянии нервной системы одновременное определение общего, высокомолекулярного и остаточного азота с учетом концентрации и сроков действия различных фармакологических средств.

Полученные данные (В. Ф. Дунаева, 1961) свидетельствуют о том, что во время первого приступа судорог, вызванных камфорой, снижается в головном мозгу количество общего азота и азота высокомолекулярных веществ и значительно увеличивается по сравнению с исходной величиной содержание остаточного азота (рис. 21).

Во время второго приступа судорог сохраняется тот же характер изменений количества остаточного азота, а содержание остальных фракций азота повышается до контрольных величин. Эти данные согласуются с результатами работ Г. Я. Городисской и Л. Д. Карлик (1941). Если учесть сведения о снижении в мозгу АТФ, КФ и др. при возбуждении (П. Ф. Минаев, Т. П. Курохтина, 1949; Е. А. Владимирова, 1956), а также о повышении в мозгу во время судорог, вызванных камфорой, содержания таких азотосо-

державших веществ, как аммиак и глутамин (Е. А. Владимирский, 1939, 1956), то станет ясно, что по увеличению остаточного азота в этом случае трудно судить о распаде белковых тел, ибо показатель этой фракции азота зависит от содержания многих веществ нивелирующих ответ на решаемый вопрос. Но поскольку при возбуждении, вызванном судорожными дозами камфоры, в головном мозгу увеличивается содержание остаточного азота и остается без изменения, либо несколько снижается количество азота общего и высокомолекулярных веществ, можно предположить, что при этом обладают процессы распада белков над их ресинтезом.

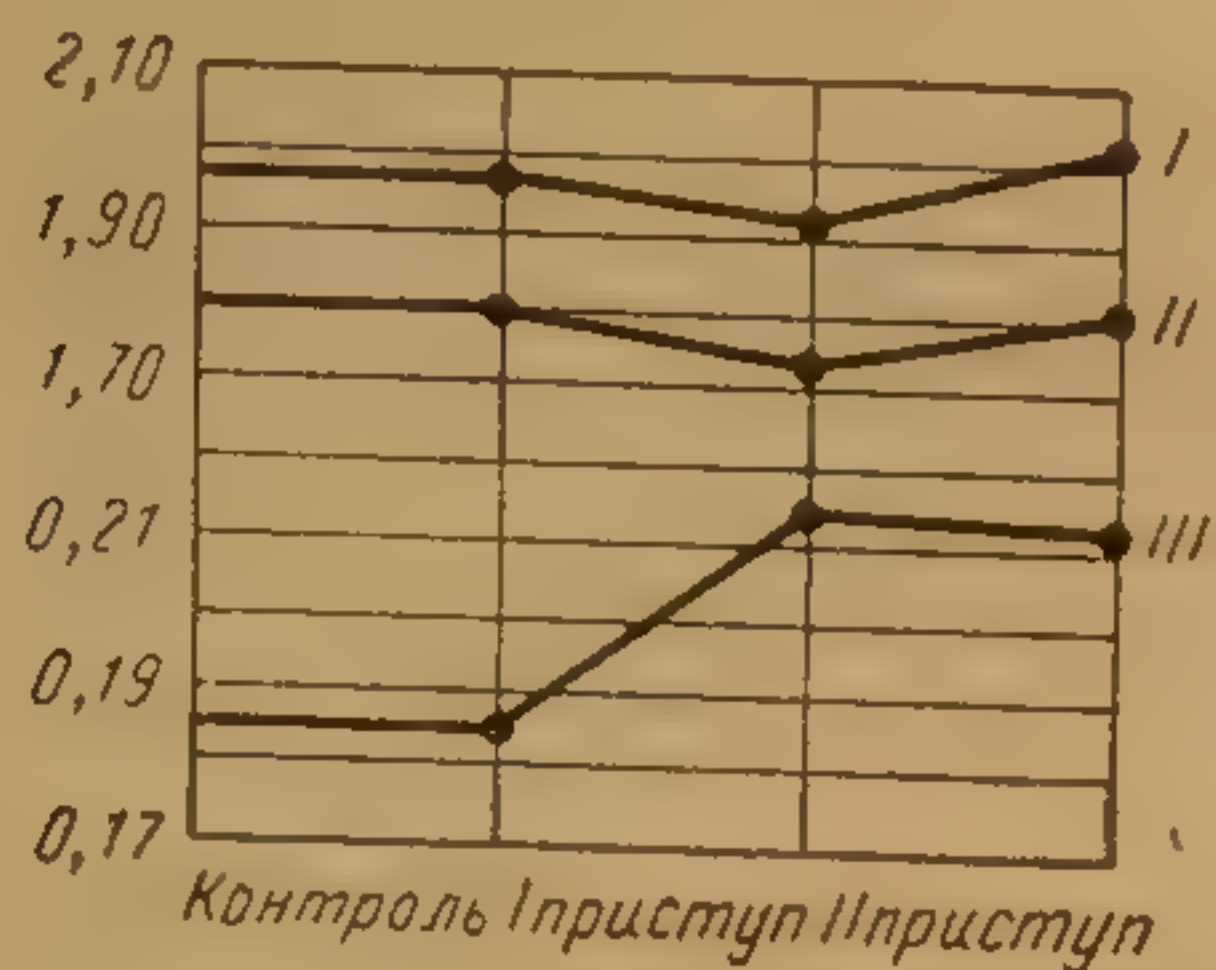


Рис. 21. Влияние камфоры (0,24 мг/г) на содержание общего (I), высокомолекулярного (II) и остаточного (III) азота.

По вертикали — количество азота в расчете на влажный вес ткани мозга в %; по горизонтали — периоды действия камфоры.

Во время 40-минутного эфирного наркоза и барбамилового (0,10 мг/г), а также 2-часового мединалового (0,24 мг/г и 0,40 мг/г) и уретанового (1,20 мг/г) сна содержание остаточного азота в мозгу уменьшается. В период эфирного и уретанового (2,00 мг/г) наркоза как 2-часовой, так и 4-часовой продолжительности, а также при 4-часовом мединаловом сне, вызванном большей дозой мединала, концентрация остаточного азота в мозгу возрастает по сравнению с контролем.

После пробуждения животных от 40-минутного эфирного наркоза и многочасового барбамилового сна сохраняется та же тенденция изменений всех форм азота, что и во время 40-минутного эфирного наркоза и барбамилового сна, а именно количество общего и белкового азота повышается по сравнению с контролем, а содержание остаточного азота незначительно снижается.

Результаты наших исследований согласуются с данными Soula (1913), который наблюдал увеличение общего азота в ткани мозга, а также Г. Я. Городисской и Л. Д. Карлик (1941), обнаружившими, что при 60-минутном эфирном наркозе количество азота высокомолекулярных веществ в коре головного мозга сохраняется

в пределах высоких цифр нормы. Имеется соответствие также с результатами опытов О. С. Манойловой и Н. Д. Бакулина (1955), указавшими на снижение остаточного азота в мозгу крыс при 30—60-минутном эфирном наркозе.

На основании результатов собственных исследований, а также данных литературы, можно заключить, что при эфирном наркозе

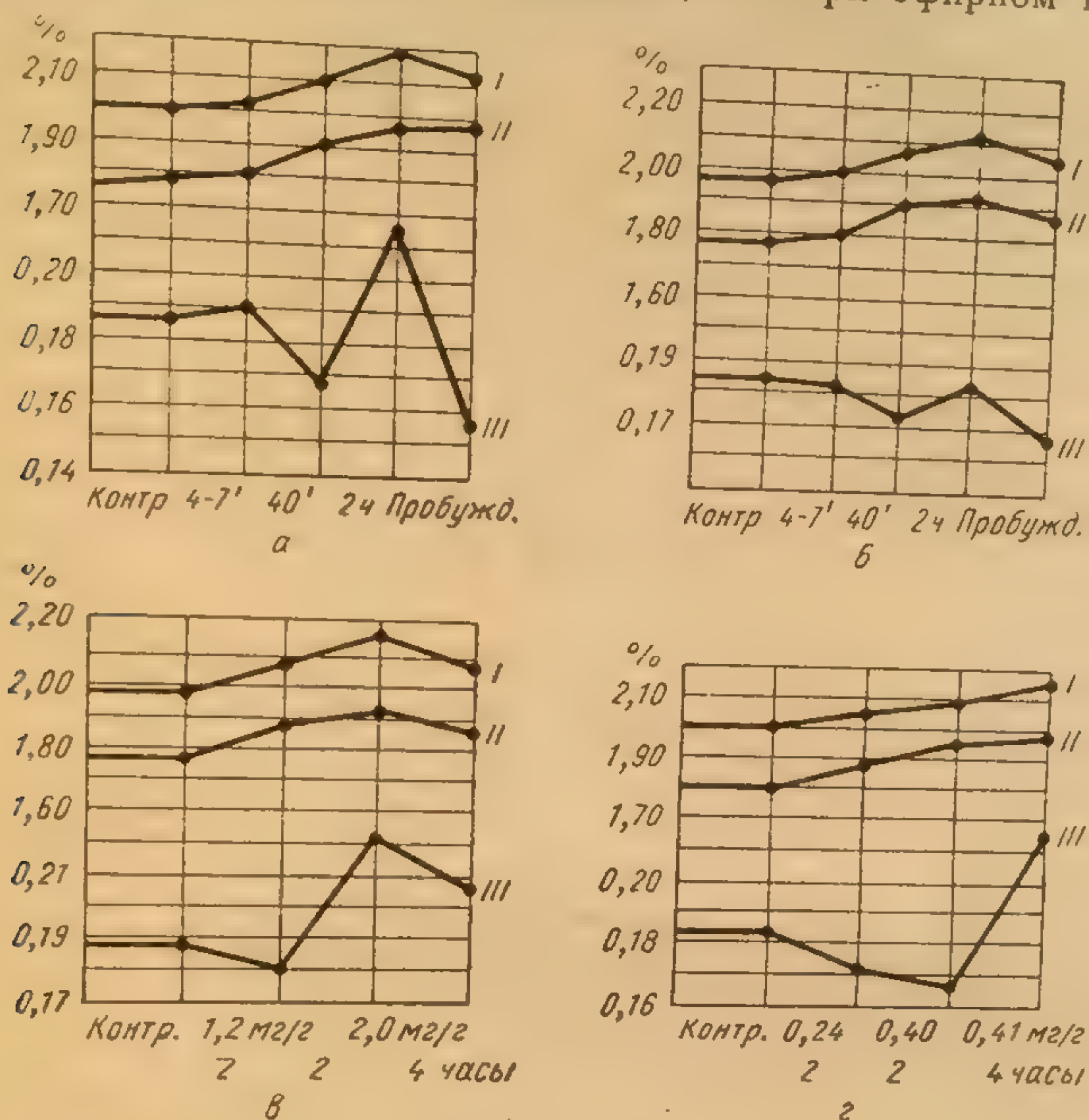


Рис. 22. Влияние эфира (а), барбитала в дозе 0,10 мг/г (б), уретана (в) и мединала (г) на содержание в мозгу общего (I), высокомолекулярного (II) и остаточного (III) азота.

По вертикали — количество азота в расчете на влажный вес ткани в %, по горизонтали — на а и б — время действия наркотиков; на в и г — время действия и концентрация наркотиков.

в мозгу происходит снижение процессов распада белковых тел. Такие выводы подтверждаются опытами на ангиостомированных собаках (Г. Н. Кассиль, 1938; Г. Е. Батрак и А. З. Фрейдлина, 1955), а также работами Caitione, Richter (1955) с мечеными аминокислотами, в которых обнаружено снижение процессов обновления белков при эфирном наркозе.

Сопоставление показателей высокомолекулярного азота с КП при тех же условиях позволяет выяснить их некоторое несоответствие. Так, например, во время 2-часового эфирного наркоза КП

увеличивается по сравнению с контролем, что должно было свидетельствовать об усилении распада «белковых» веществ в головном мозгу, но такое заключение противоречит тем экспериментальным данным, из которых следует, что концентрация высокомолекулярного азота при 2-часовом наркозе не только не снижается по сравнению с «нормой», а, наоборот, оказывается повышенной. Увеличение КП в этом случае следует, очевидно, объяснить увеличением содержания остаточного азота в мозгу, но не за счет ускорения распада белков, а в связи с задержкой мозгом из крови аминокислот и накоплением таких азотосодержащих веществ, входящих в состав этой фракции азота, как АТФ, АДФ, КФ, глутамин и др. Такое предположение подтверждается рядом фактов, полученных Е. А. Владимировой (1939), Е. Э. Клейн (1959). Далее, более длительный эфирный наркоз тормозит протеолиз, а показатели КП возрастают. Сопоставление сдвигов в содержании высокомолекулярного азота с величиной КП при действии уретана, барбитал и медиалла, как и при эфирном наркозе, приводит к выводу о том, что судить о характере обмена белков при различных состояниях организма по величине КП не всегда представляется возможным. Об этом свидетельствуют также работы Г. Е. Владимирова (1959) и ряда других ученых.

Если не учитывать этот показатель, можно сделать заключение, что при торможении чаще всего в мозгу возрастает азот обменный и азот высокомолекулярных веществ, но по-разному изменяется содержание остаточного азота. Следует подчеркнуть, что при более глубоком наркозе, наряду с накоплением белкового азота, происходит увеличение содержания остаточного азота, но, очевидно, не только за счет продуктов протеолиза.

Отмечается фазовость в изменении азотистого состава мозга при торможении, вызванном фармакологическими средствами. Как правило, в первую фазу воздействия названных веществ происходят лишь незначительные изменения в их содержании, с большей глубиной тормозного процесса увеличивается содержание азота высокомолекулярных веществ, а при пробуждении от наркоза чаще всего сохраняются те же соотношения фракций азота, что и во время сна, причем либо показатели остаются на том же уровне, что при наркозе (эфир), либо на несколько пониженном (барбитал).

Увеличение концентрации вещества (уретан, медиал), как и удлинение сроков действия (эфир, барбитал, медиал), приводят к большему накоплению высокомолекулярных азотосодержащих соединений в мозгу, но имеются и отклонения от указанной закономерности. Так, например, если с увеличением концентрации уретана до наркотической дозы этот эффект усиливается, то удлинение срока действия этого наркоза с 2 до 4 ч не только не усиливает этих сдвигов, а даже несколько понижает их.

Из полученных данных вытекает, что имеется не только сходство, но и различие в действии изученных фармакологических

средств, вызывающих тормозной процесс. Если сравнить действие эфира и барбитала, то оказывается, что при общей тенденции сдвигов изменения больше при эфирном наркозе, чем при барбитуретана и мексала, также подтверждает это предположение.

В. Ф. Десенко с сотр. (1968а) в дальнейшем продолжила эти исследования и проследила с помощью метода электрофореза на агаровом геле особенности влияния медикаментозного торможения на состав фракций водорастворимых белков серого и белого веществ больших полушарий головного мозга и мозжечка. Авторам удалось разделить белки тканей мозга в норме на 17 фракций. Из них 14 фракций размещались в зоне подвижности глобулинов сыворотки крови, две фракции имели большую электрофоретическую подвижность, чем альбумины (преальбумины), и одна фракция двигалась быстрее глобулинов сыворотки крови.

Выявлено также, что десятидневное введение кроликам барбитала (по 150 мг/кг в день) приводит к изменениям соотношения белковых фракций в исследованных тканях мозга. Для водорастворимых белков характерно снижение содержания альбуминов и γ -глобулинов и увеличение содержания α_2 -глобулинов для всех исследованных отделов. Длительное введение мексала также вызывает снижение одной из фракций преальбуминов и альбуминов и увеличение содержания α -глобулиновой фракции белков. Автору удалось показать, что в мозгу, как и в крови, снизилось содержание преальбуминов, альбуминов и глобулинов при медикаментозном сне, вызванном различными средствами.

Таким образом, большинство литературных данных свидетельствует о том, что при возбуждении в мозгу снижается количество высокомолекулярных азотистых веществ и увеличивается содержание остаточного азота, а при торможении, наряду с возрастанием концентрации высокомолекулярных соединений за счет некоторых фракций глобулинов, снижается содержание преальбуминов и альбуминов, а также глобулинов. Характерно и то, что при глубоком наркозе на фоне повышенного содержания общего и высокомолекулярного азота увеличивается также содержание остаточного азота. При этом отмечается фазность этих сдвигов и зависимость их от доз и сроков действия фармакологических средств, вызывающих торможение.

ИНТЕНСИВНОСТЬ ОБНОВЛЕНИЯ БЕЛКОВ МОЗГА ПРИ НАРКОЗЕ

Для большей убедительности выводов о направлении обмена белков мозга при наркозе важны сведения об интенсивности обновления этих веществ. За последнее время этому вопросу уделялось большое внимание и были получены ценные результаты. Известно, что в живом организме непрерывно осуществляется

обновление тканевых белков в процессах распада и синтеза белковых молекул, а следовательно, все время происходит внедрение в белок и выход из него аминокислот.

До открытия изотопного метода не представлялась возможным исследовать процессы молекулярного обновления на целостном организме при заданных экспериментатором условиях. При помощи изотопного метода стало возможным определять скорость обновления белков мозга, наблюдать динамику их распада и синтеза, проследить включение в тканевые белки аминокислот из окружающей среды и их превращение в тканях в другие вещества. В этом направлении много сделано отечественными и зарубежными учеными. При изучении скорости внедрения аминокислот в белки мозга (использовались меченый глицин- C^{14} , а также метионин- S^{35}) были получены противоречивые результаты (С. И. Золотухин, 1952; А. В. Палладин и Вертаймер, 1955; Gaitonde a. Richter, 1955; А. В. Палладин и др., 1957, и мн. др.). Так, например, в связи с тем, что аминокислоты относительно медленно включаются в белки мозга, некоторые авторы пришли к выводу об инертности белков мозга, в то время как другие авторы (Gaitonde a. Richter, 1955) считают, что скорость синтеза белков в мозгу выше, чем в других органах, например, в печени. Опыты по внедрению глицина- C^{14} в гомогенаты мозга свидетельствуют об относительно активном включении аминокислот *in vitro* в белки мозга (Gaitonde a. Richter, 1955, и др.). В опытах с внедрением метионина- S^{35} , при введении его непосредственно в спинномозговую жидкость, найдено, что метионин- S^{35} быстро переходит в ткань мозга и включается в активное обновление белков. Через 3 ч после инъекции 80% введенного метионина- S^{35} оказывается в мозгу. Из них 76% — в виде метионина- S^{35} и 24% — цистеина- S^{35} . Авторы отметили при этом, что метионин- S^{35} внедряется более интенсивно, чем глицин- C^{14} и тирозин- C^{14} (Gaitonde a. Richter, 1955; Г. Е. Владимиров, 1959, и др.). Крысам, мышам и обезьянам внутривенно и внутрибрюшинно вводили лизин- C^{14} и через 10—60 мин определяли радиоактивность в белках мозга, печени и мышц (Lajtha, 1967). При этом было выявлено, что лизин- C^{14} легко преодолевает гематоэнцефалический барьер и уже через несколько минут после введения появляется в аминокислотной фракции и в белках мозга.

Дальнейшие исследования показали, что не все белки мозга одинаково обмениваются. Белки мозга и мозжечка удалось разделить на четыре фракции, различающиеся между собою по интенсивности обмена. Оказалось, что быстрее всего обновляется фракция белков, растворимых в 0,14 М растворе хлористого натрия, и медленнее всего, — растворимых в 0,1 н. растворе едкого натра. Среднее положение занимают белки, растворимые в 1 М растворе хлористого натрия и в 1 н. растворе едкого натра.

Функционально более важные отделы мозга обладают большей интенсивностью внедрения аминокислот в белки, чем функ-

ционально менее важные отделы мозга (А. В. Палладин и Н. Вертаймер, 1955; Gaironde a. Richter, 1955; Г. Е. Владимиров, 1958, и др.).

По вопросу о включении метионина- S^{35} и глицина- C^{14} в белки головного мозга при возбуждении и торможении имеются в литературе противоречивые сведения. Так, например, отмечено, что при возбуждении, вызванном судорожными дозами коразола, скорость внедрения радиоактивного метионина в белки мозга кроликов снижается, а у крыс под влиянием фосфакола не изменяется. Наряду с этим имеется указание на то, что возбуждение, вызванное электрическим током, у крыс незначительно снижает скорость внедрения метионина- S^{35} в белки мозга (Gaitonde, Richter, 1955). В то же время в лаборатории Г. Е. Владимирова (Г. А. Нечаева и др., 1957) обнаружили повышение скорости внедрения метионина- S^{35} в белки мозга крыс при 1— $1\frac{1}{2}$ -часовом возбуждении, вызванном электрическим током. При смене возбуждения торможением интенсивность внедрения метионина- S^{35} возвращалась к норме (Г. А. Нечаева, 1955; Г. Е. Владимиров, 1955, 1959). Сходная картина наблюдалась в мозгу при однократных и повторных экспериментальных эпилептических приступах (К. И. Погодаев и Н. Ф. Турова, 1959; К. И. Погодаев, 1964).

По данным сотрудников Г. Е. Владимирова (Г. А. Нечаева и др., 1957), максимальное включение меченых метионина и глицина в белки мозга наблюдается в течение первых 2 ч после их введения, а через 4 ч активность белков мозга начинает снижаться. Следовательно, несогласованность результатов может быть объяснена наряду с другими причинами также и тем, что некоторые авторы не учитывали длительность экспозиции с меченым веществом. Было показано, что если исследование производить через $2\frac{1}{2}$ ч после введения метионина- S^{35} , то при возбуждении обнаруживается в мозгу повышение скорости включения метионина- S^{35} в белки мозга, а при исследовании через 12 ч после его введения изменения отсутствуют (А. В. Палладин и др., 1957). Г. А. Нечаева и др. (1957) при исследовании интенсивности включения метионина- S^{35} и глицина- C^{14} в белки мозга крыс в состоянии возбуждения и наркотического сна показали, что кратковременное раздражение (3—5 мин) не сказывается на активности белка, после 20- и 60-минутного раздражения электрическим током активность белков мозга несколько повышается по сравнению с контролем, а через $1\frac{1}{2}$ ч повышается на 40%.

В опытах, когда возбуждение сменяется торможением и животное перестает реагировать на удары электрического тока, удельная активность серы белков падает до уровня контроля. При наркотическом сне, вызванном амитал-натрием, активность белков в мозгу, по данным некоторых авторов, понижается (Dawson a. Richter, 1950; Г. А. Нечаева и др., 1957). Активность обновления белков при многочасовом уретан-мединаловом сне оказывается такой же, как в контроле (А. В. Палладин и др., 1957). Отсут-

ствие изменений в этом случае связано, по-видимому, с большей экспозицией с метионином- S^{35} , так как, по данным сотрудников Г. Е. Владимиров (Г. Е. Нечаевой и др., 1957), уже через 2 ч наблюдается максимальная удельная активность.

При торможении, вызванном эфиром, нембуталом и другими веществами, а также при гипотермии, рядом авторов обнаружено снижение интенсивности обновления белков в головном мозге крыс (Г. А. Нечаева, 1955; Gaitonde, Richter, 1955; Г. Е. Владимиров и А. П. Уринсон, 1957, и др.).

Правда, А. В. Фридман-Погосова (1955) при торможении, вызванном введением веронала и уретана, не нашла изменений в интенсивности обновления белков мозга кроликов, а С. И. Золотухин (1952) наблюдал различные эффекты, применяя разнообразные наркотические и снотворные средства. В опытах на белых крысах он убедился в том, что под влиянием снотворных доз хлоралгидрата включение метионина- S^{35} ускоряется, особенно в белки ствола мозга; при 6-часовом уретановом сне активность включения содержащих серу аминокислот в белки коры мозга не изменяется, а в стволе мозга несколько тормозится по сравнению с контролем; при барбитуровом сне процесс включения содержащих серу аминокислот в белки коры мозга несколько замедляется, а в стволе — незначительно ускоряется. Автор при этом наблюдал, что хлоралгидрат и люминал в наркотических дозах значительно тормозят процесс включения серусодержащих аминокислот в белки коры и ствола мозга, а уретан относительно мало изменяет этот процесс. В этой работе подчеркивается, что различные в химическом отношении вещества в снотворных и наркотических дозах неодинаково влияют на процесс включения серусодержащих аминокислот в белки коры и ствола мозга.

Исследовался белковый обмен в мозгу при амиталовом сне, близком к физиологическому (К. И. Погодаев и И. Я. Мехедова, 1957). Амитал натрия давался крысам в дозе 1 и 0,1 мг/г морским свинкам. Сон продолжался по 12 ч в день (в течение трех дней). Исследования производились через 48 ч сна и в момент пробуждения. На основании результатов измерения радиоактивности белков, выделенных из разных отделов мозга, авторы пришли к выводу, что на третьи сутки амиталового сна снижается скорость ресинтеза белков тканей мозга, а после пробуждения ресинтез белков усиливается и этот эффект особенно проявляется в стволовой части мозга и в мозжечке.

По данным С. И. Золотухина (1952), уретан несколько тормозит выход серусодержащих аминокислот из белков мозга, а хлоралгидрат, люминал и мединал ускоряют этот процесс. Барбитур в большинстве случаев не оказывал определенного влияния на выход метионина из белков мозга. Эти опыты тоже подтвердили, что различные фармакологические средства, вызывающие тормозной эффект, оказывают различное влияние на включение в белки и выход из них аминокислот.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что чаще всего в состоянии возбуждения обмен белков в ткани головного мозга становится интенсивнее, а при торможении обмен белков или не изменяется, или снижается включение аминокислот в белки мозга. Кроме того, отмечена специфика действия различных фармакологических средств. Чтобы лучше уяснить особенности азотистого обмена в мозгу при наркозе, следует ознакомиться с обменом свободных аминокислот нервной ткани при этих условиях.

СВОБОДНЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ МОЗГА ПРИ НАРКОЗЕ

Работами Konstantinescu (1967) показано значение аминокислот для функций нервной системы. Исключительное значение аминокислот для функций мозга определяется их участием в биосинтезе важнейших белков, биологически активных пептидов и аминов, гормонов мозгового слоя надпочечников, щитовидной железы, гипофиза, серотонина, ГАМК, энергетически важных субстратов и т. п. Сравнительно недавно было доказано, что для энергетики мозга основным продуктом является глюкоза, которая также может быть использована в процессе новообразования ряда аминокислот. Вероятно, этим можно объяснить наблюдаемую у кроликов идиопатическую эпилепсию при нарушении включения C^{14} -глюкозы в свободные аминокислоты, особенно в аспарагиновую кислоту.

В норме значительная часть введенной C^{14} -глюкозы быстро оказывается в составе аминокислот мозга. Хорошо изучены процессы образования аминокислот из углеводов (глюкозы и продуктов ее распада) в опытах со срезами мозга и печени (Kini a. Quastel, 1959; Flock, 1966) и с перфузируемыми органами (Geiger et al., 1960; Barkulis et al., 1960). При подкожном введении меченой глюкозы Vrba (1962), Gaitonde и др. (1964) установили, что уже через 5 мин более 50% метки включается в аминокислоты мозга. Быстрое превращение глюкозы в эти соединения является характерной особенностью мозговой ткани (Lajtha, 1964, и др.).

В литературе имеются сведения об образовании углеродного скелета аминокислот и из неуглеводных продуктов. Так, было продемонстрировано образование свободных аминокислот из ацетата в печени крыс (O'Neal et al., 1966) и в мозгу овцы (Margoudakis et oth., 1966). Показано также включение метки от радиоактивного пирувата в углеродный скелет аминокислот мозга крыс (Hill et al., 1958).

Аминокислоты поглощаются срезами мозга из инкубационной среды против градиента концентрации, и для этого процесса требуется энергия. Поглощение аминокислот мозгом стоит в прямой зависимости от уровня АТФ (Lajtha, 1967), поэтому ингибиторы, тормозящие продуцирование энергии или ее использование, снижают поглощение аминокислот тканью мозга. Причем слабые

ингибиторы в меньшей степени оказывают тормозящий эффект (малонат, динитрофенол), Na, Ca, йодуксусная кислота и т. п. сильно тормозят этот процесс, а фторуксусная кислота занимает промежуточное положение среди ингибиторов (Lajtha, 1967).

Задержанные мозгом аминокислоты могут превращаться в другие аминокислоты, в члены ЦТК, в углеводы и т. п. А. Е. Браунштейн (1947) указал, что аминокислоты способны при своем превращении переходить в кетокислоты и в члены ЦТК либо непосредственно, либо через аспарагиновую и глутаминовую кислоты, которые в свою очередь могут быть субстратом для глюконеогенеза. К глюкогенным аминокислотам относятся такие, как аланин, аспартат, гистидин, пролин, оксипролин, аргинин, цитруллин, тирозин, фенилаланин и ряд других. Глюкогенные аминокислоты составляют более половины белковой молекулы (А. Е. Браунштейн, 1947). Гликогенообразующими свойствами обладают также треонин, серин и валин, способные превратиться в пируват, а затем — в углеводы. Очевидно, к таким аминокислотам относятся также цистеин, ибо ферментативное превращение его в пируват считается доказанным (Chargaff, Sprinson, 1943). В настоящее время с помощью изотопного метода показано превращение 1- C^{14} и 2- C^{14} -глицина через серин в глюкозу и гликоген мозга и печени (Е. Ф. Иваненко, М. Н. Яковлева, 1967; Е. Ф. Иваненко и др., 1968).

Особую роль в мозгу играют глутаминовая и аспарагиновая аминокислоты. Глутаминовая кислота важна для многих реакций нервной ткани: энергетической, обезвреживания аммиака, реакций переаминирования, амидирования и дезамидирования, биосинтеза биологически активных веществ (γ -аминомасляная кислота, белки, нуклеиновые кислоты и т. п.). В мозгу глутамат интенсивно превращается в аспартат как в реакции переаминирования со ЩУК (Haslam, Krebs, 1963), так и путем окислительного декарбоксилирования с последующим образованием аспартата (Krebs, Bellamy, 1960).

В пользу интенсивного превращения глутамата в аспартат мозговых срезов свидетельствуют эксперименты Г. Х. Бунятына (1964). По мнению Haslam и Krebs (1963), в гомогенатах мозга 80—90% глутамата превращается в аспартат путем реакции переаминирования из ЩУК и глутаминовой кислоты. Аспартат в свою очередь легко передает свою аминогруппу на дезаминонуклеотиды, на пировиноградную кислоту и т. п. Теряя свою аминогруппу, аспартат преобразуется в фумарат и ЩУК, которые способны включиться либо в ЦТК и таким образом выполнить энергетическую роль, либо в глюконеогенез и таким путем пополнить запасы углеводов. В связи с этим количество аспартата в мозгу значительно превосходит содержание многих других аминокислот (исключением является глутамат). Из 31,5 мкмоль аминоксота свежей нервной ткани крыс приходится около 40% на долю глутаминовой и ~30% на долю аспарагиновой и ацетил-аспарагиновой кислот (Ansell

а. Richter, 1954). Согласно данным Roberts (1963), отношение количества аминокислот в коре головного мозга к их содержанию в плазме крыс равно для глутамата 80,1, для аспартата 224,3, для серина 50, а для других аминокислот от 1,6 до 0,5.

В мозгу находятся как свободная, так и связанная формы глутаминовой и аспарагиновой кислот. Связанная форма глутамата и аспартата составляет для всего мозга соответственно: 27 и 28%, а для коры — 21,0 и 23%. Связанная форма аминокислот мозга составляет: для глицина — 20%, серина — 30%, аланина — 20%; гистидина — 26%, треонина — 22% и тирозина — 18%. Характер связей полностью не раскрыт. Комплексы аминокислот легче разрываются, чем комплексы ацетилхолина, адреналина и др. Полагают, что не исключены водородные связи между аминокислотами и высокополимерными соединениями клеточных структур (Г. Х. Бунятян и Б. А. Казарян, 1967). В норме в мозгу наибольшей метаболической активностью обладают глутаминовая и аспарагиновая кислоты, участвующие в энергетическом обмене.

Соответственно, в нервной ткани активно протекают энзиматические реакции трансаминирования, окислительного дезаминирования, декарбоксилирования аминокислот и процессы обезвреживания освобождающегося аммиака. Интересно, что при нормальном функционировании мозга глутаминовая кислота окисляется по двум путям и в каждом из них образуется аспартат. Один из двух путей начинается переаминированием глутамата, в результате чего образуется ЩУК, а второй — декарбоксилированием и образованием γ -аминомасляной кислоты с последующим переаминированием ГАМК с α -кетоглутаровой или ЩУК. В конечном итоге и в этом случае появляется аспартат.

Освобождение аммиака в мозгу при окислении аминокислот происходит только через аспартат, который под влиянием аспартат-аминотрансферазы при взаимодействии с дезамино-аденилатами превращается в сукцинил-аденилат и далее в аденилат, аммиак и фумарат. Этот последний является хорошим субстратом для глюконеогенеза или для энергетических реакций в ЦТК. Повидимому, при возбуждении фумарат включается в ЦТК, а при торможении — в глюконеогенез.

Прежде, чем перейти к вопросу о влиянии наркоза на состав и обмен аминокислот мозга, следует коротко остановиться на характеристике этих же сдвигов в крови.

При обсуждении вопроса о содержании азотистых фракций в крови мы подчеркивали гипопротеннемию, усиление протеолиза и накопление аминокислот в крови при наркозе. Очевидно, значительная часть появившихся здесь аминокислот удерживается мозгом и там используется, а часть аминокислот подвергается здесь же в крови изменениям, в частности, из них образуются продукты дезаминирования, способные включиться в глюконеогенез.

Как уже указывалось, при наркозе часто наступает гипергликемия. Не исключена возможность того, что глюкоза при этом

частично образуется за счет аминокислот, которые претерпевают определенную подготовку (подвергаются воздействию соответствующих аминотрансфераз). Особого внимания заслуживают глицин- и аспартатаминотрансферазы. Оказывается, наркоз, вызванный пентраном при нейролептоанальгезии 2-го типа у больных с различными хирургическими заболеваниями, приводит к увеличению в крови активности глутаматдегидрогеназы, аланин- и аспартатаминотрансфераз, а также лейцинаминопептидазы.

На хирургических больных выявлено при действии закиси азота, флуотана, барбитуратов, наряду с гипопроотеинемией, повышение активности аланинаминотрансферазы и лактатдегидрогеназы сыворотки крови. При комбинированной анестезии барбитуратами также возрастала в крови активность аспартатаминотрансферазы и лактатдегидрогеназы (Violani a. oth., 1967).

При изучении активности аспартат- и аланинаминотрансфераз в послеоперационный период у больных после общей анестезии было обнаружено значительное повышение в крови активности этих ферментов, причем наиболее часто при использовании галотана (Brendel, 1968).

При воздействии высоких доз барбитуратов резко повышалась активность аспартат- и аланинаминотрансфераз, а также лактатдегидрогеназы, т. е. ферментов, необходимых для подготовки из углеводов и аминокислот субстратов, способных включиться в глюконеогенез (Hanke, 1968). Амитал натрия через 4 ч после введения в дозировке 60 мг/кг также приводил к увеличению активности аспартатаминотрансферазы (Fraga и др., 1967). Значительно повышалась активность аспартат- и аланинаминотрансфераз, а также лактатдегидрогеназы сыворотки крови в условиях действия галотана и закиси азота (Hunter, 1968). Не исключена возможность того, что в условиях наркоза печень усиленно синтезирует эти ферменты и выделяет их в кровь. Об этом свидетельствует, например, тот факт, что срезы печени кроликов, помещенные в раствор ХП (10^{-3} М), интенсивно выделяют аланин- и аспартатаминотрансферазы в окружающую среду (Dujovne a. oth., 1968).

Повышение активности упомянутых аминотрансфераз при наркозе проявляется в том, что они участвуют в подготовке аминокислот крови для глюконеогенеза. Эти субстраты, как и аминокислоты крови, поступают частично в мозг и там принимают участие в биосинтезе глюкозы и гликогена.

Источниками свободных аминокислот крови и мозга при наркозе могут быть белки различных тканей. В работе В. Ф. Десенко и Н. М. Чермных (1968б, 1971), а также В. Ф. Десенко и др. (1969) на большом статистически обработанном экспериментальном материале показано, что через 2 ч после начала флюротанового наркоза (действует подобно эфиру, но без стадии возбуждения) в крови возрастает содержание глюкогенных аминокислот (глицин, аланин, аспартат, глутамат, серин, цистеин+цистин) и часть их (серин, аланин и аспартат) даже появляется в моче. В печени

при этом снижается содержание всех перечисленных аминокислот, а в мозжечке и в сером веществе больших полушарий головного мозга повышается. Эти данные можно расценить таким образом, что при наркозе имеет место частичный распад белков других органов, таких, как печень и мышцы, а образовавшиеся при этом аминокислоты поступают в кровь и оттуда в мозг. Аналогичная картина перераспределения глюкогенных аминокислот наблюдалась при воздействии мединала. При этом отмечено, что однократная доза этого вещества в дозе 150 мг/кг оказывала менее существенный эффект, чем та же доза при 15—17-дневном введении. Еще значительнее действие мединала оказалось при длительном поступлении в организм большей концентрации (250 мг/кг) мединала. Сходная картина изменений в содержании глюкогенных аминокислот выявилась в опытах с барбамилем. Сравнивалось действие однократного введения в дозировке 70 и 150 мг/кг, а также десятидневного введения в дозе 150 мг/кг. Длительный прием большей концентрации барбамила оказался наиболее эффективным в отношении снижения содержания перечисленных аминокислот в печени и увеличения их содержания в мозгу. 20-дневное введение в мышцу 3% раствора люминала (2 мг/кг) вызывало в коре головного мозга торможение биосинтеза белков и в то же время повышение активности катепсина, трипсина и аланинаминотрансферазы, участвующей в дезаминировании аланина. Одновременно с этим в коре головного мозга снижалось количество пирувата, расходуемого в реакциях глюконеогенеза (Oegiu, 1958). Не исключено, что при длительном люминаловом наркозе, наряду с торможением синтеза, частично стимулируется распад белков, дезаминирование аминокислот, а образующийся безазотистый субстрат расходуется в реакциях глюконеогенеза.

Под влиянием новокаина отмечено усиленное дезаминирование аланина почками (М. И. Кужман и др., 1960). Быть может, образовавшийся при этом пируват, поступая в кровь, также содействует дальнейшему использованию этой кетокислоты мозгом при наркозе. О сохранении пирувата и ЩУК для глюконеогенеза мозга свидетельствует и тот факт, что через 3 ч после однократного введения пентотала (40 мг/кг) у крыс наблюдается существенное снижение в печени и плазме крови содержания аспартат- и аланинаминотрансфераз (Salvati et al., 1960). При действии уретана, барбитала, авертина и циклобарбитала активность этих трансаминаз не повышается (Hayashi, 1959). Следовательно, в условиях наркоза не происходит стимулирования передачи аминокислоты с глутаминовой кислоты на ЩУК и на пируват и эти кетокислоты сохраняются для глюконеогенеза.

Хлорпромазин, снижая включение меченого лизина в белки печени и мозга, тем самым сберегает лизин для других биосинтезов. Он тормозит также обмен серотонина. При этом угнетен процесс превращения триптофана в серотонин различных тканей, за исключением мозга. При 4-часовом действии аминазина в сером

веществе головного мозга и в мозжечке не изменяется количество введенного радиоактивного метионина (Ц. П. Митев, 1958). Хлорпромазин в высокой концентрации тормозит окислительное превращение 1- C^{14} -глицина с образованием CO_2 и даже в малых концентрациях снижает включение этой аминокислоты в белки мозга (Lindan a. oth., 1967). Очевидно, в условиях торможения глюконеогенные аминокислоты, в том числе и глицин, в большой степени сохраняются для использования в глюконеогенезе. Новокаин, кокаин, анестезин и особенно совкаин резко угнетают в ткани мозга крыс флавиновые ферменты, участвующие в окислительном превращении глутамата до конечных продуктов (М. И. Кужман и др.). Это подчеркивает использование глутамата не в ЦТК, а в реакциях глюконеогенеза. Справедливость такого заключения подтверждается и тем, что после инкубации срезов мозга с равномерно меченым C^{14} -глутаматом и наркотиками, радиоактивность промежуточных продуктов ЦТК оказывается ниже, чем активность аспартата, выделенного из той же пробы (Simon a. oth., 1968). Следовательно, люминал, хлорпромазин и другие наркотические средства тормозят использование аминокислот в реакциях ЦТК и стимулируют образование аспартата.

Из работы Л. М. Крестниковой и И. Товарек (1969) следует, что аминазин и хлоралгидрат через 2 ч после введения уменьшают приблизительно на 30% активность аланин- и аспартатаминотрансфераз в мозгу и печени белых крыс. Эти данные соответствуют выводам, сделанным автором о торможении ЦТК при этих условиях эксперимента. Из более ранней работы Л. М. Крестниковой (1966) следует, что при действии названных препаратов в течение часовой или получасовой экспозиции с C^{14} -глюкозой удельная активность лимонной кислоты (следовательно, уровень ЦТК) снижается втрое против нормы и в этот период, судя по результатам ее работы (Л. М. Крестникова и И. Товарек, 1969), отсутствует снижение активности перечисленных аминотрансминаз. Небольшое снижение активности наблюдается лишь через 2 ч. Если учесть, что превращение аминокислот в углеводы мозга достигает максимальных величин примерно через 60 мин после их введения, то станет ясно, что снижение активности аминотрансфераз через 2 ч следует отнести за счет угнетения использования аминокислот в ЦТК, а не в реакциях глюконеогенеза, ибо к этому периоду подготовка аланина к участию в образовании углеводов уже почти завершена.

Субстратом для глюконеогенеза часто является аспартат, поэтому закономерной является повышенная активность аспартат-трансаминазы в мозгу даже через 2 ч барбитурового сна, отмеченная В. Ф. Десенко (1968).

Особого внимания заслуживают работы Г. С. Хачатряна (1967) по определению содержания аспартата, глутамата и аланина мозга при корковом торможении. Г. С. Хачатрян (1967) наблюдал накопление аспартата, серина и глицина при условнорефлек-

торном возбуждении и понижение — при корковом торможении. На основании полученных данных автор пришел к заключению, что если возбуждение сопровождается повышением количества аспартата в головном мозгу, то корковое торможение вызывает противоположные сдвиги в содержании аспартата и сопутствующих ему серина и глицина. Учитывая повышенный уровень эндогенной глюкозы и сниженный — пирувата и аспартата в мозгу при торможении, Г. С. Хачатрян (1967) справедливо допускает возможность использования в этих условиях аспартата для синтеза глюкозы через модифицированный шунт дикарбоновых кислот (этого вопроса мы подробнее коснемся в следующем разделе). Такое допущение тем более убедительно, что снижение аспартата в мозгу происходит в этих условиях на фоне его повышенного образования (Simon a. oth., 1968). Аминокислоты, освободившиеся от аминогруппы, превращаются в субстрат, способный использоваться как в реакциях ЦТК, так и в глюконеогенезе. При торможении угнетены ЦТК и реакции гексозомонофосфатного шунта при одновременном накоплении эндогенной глюкозы и свободной фракции гликогена. На основании такого сочетания фактов Г. С. Хачатрян (1967), естественно, приходит к заключению об использовании аминокислот в синтезе углеводов мозга при торможении.

Тот факт, что глутаминовая кислота является эффективным противосудорожным средством (Price a oth., 1943), свидетельствует о возможности использования мозгом глутамата в качестве субстрата для глюконеогенеза при торможении. Очевидно, поэтому снижается содержание аминокислот в нервной ткани при корковом торможении и при действии ХП (Ropp a. oth., 1961; Gheorghiu a. oth., 1962; Г. С. Хачатрян, 1967). Глутамат и аланин активно участвуют в энергетическом обмене мозга, в частности в окислительном фосфорилировании (Brody, Bain, 1952; Г. С. Хачатрян, 1967). Аспартат же в этом отношении мало эффективен (П. А. Кометнани, 1967, и др.). Ранее было подчеркнуто, что при возбуждении эти процессы усилены, а при торможении, наоборот, угнетены реакции расходования веществ, продуцирующих энергию и усилен ресинтез углеводов. Отсюда становится понятным снижение в мозгу при возбуждении содержания глутамата и аланина и увеличение аспартата и противоположная картина сдвигов в содержании этих аминокислот в мозгу при торможении.

Литературные данные позволяют предположить, что в крови при наркозе накапливаются аминокислоты как за счет собственных ресурсов крови (альбумины, некоторые фракции глобулинов), так и за счет аминокислот, поступающих из других органов и тканей (мышцы, печень). Часть глюкогенных аминокислот крови под влиянием соответствующих аминотрансфераз и дезаминаз превращаются в крови в вещества, способные включиться в реакции глюконеогенеза. Эти вещества частично используются для синтеза глюкозы крови, а в значительной своей части удерживаются для этой цели мозгом и там подвергаются дальнейшим преобразованиям.

На это указывает повышенная активность аминотрансфер, а также факт накопления в мозгу глутаминна, обезвреживающего там аммиак, который может появляться в процессе подготовки аминокислот для глюконеогенеза.

Следует оговориться, что кофеин также активирует глутаминсинтетазную систему в мозговой ткани (Tanase et al., 1968), и в этом случае образовавшиеся безазотистые остатки аминокислот подвергаются глубокому распаду до конечных продуктов и являются источником энергии для деятельности мозга, а при наркозе они включаются в глюконеогенез.

ОБМЕН АММИАКА В МОЗГУ ПРИ НАРКОЗЕ

В многочисленных работах выявлено, что повышенная или сниженная функциональная деятельность нервной системы тесно связана с изменением количества аммиака в нервной ткани. В норме в мозгу содержится 0,2—0,6 мг/кг аммиака (Е. А. Владимирова, 1956; Benitez a. oth., 1954; Tsukada a. oth., 1958). Любой раздражитель, вызывающий возбуждение ЦНС, приводит к накоплению в мозгу аммиака, а торможение сопровождается падением его количества. Аммиак в какой-то степени может явиться одним из показателей интенсивности процессов нервной деятельности.

Все больше распространяется мнение о необходимости аммиака для различных биохимических процессов мозга (Weill-Malherbe, 1950; Waelsch, 1957, и др.), хотя в большой концентрации (до 8 мг%) он оказывает на нервную систему токсическое действие: угнетает синтез ацетилхолина (Torda, 1953), нарушает ЦТК в связи с использованием α -кетоглутаровой кислоты для обезвреживания избытка аммиака (Bessman, 1959) и угнетает окислительное декарбоксилирование α -кетокислот (У. С. Тарве, 1963).

В литературе имеются разноречивые сведения по вопросу об источниках образования аммиака в головном мозгу и о путях его устранения при повышенной и пониженной функциональной активности нервной системы. Так, например, некоторые авторы источником образования аммиака в мозгу считают адениловую кислоту и глутамин (Е. А. Владимирова, 1938; К. Г. Конопелько, 1956; Muntz, 1953), другие — глутаминовую кислоту (Takagaki, 1955); третьи — на основании опытов со срезами нервной ткани существенным источником аммиака в мозгу считают белок, подвергающийся протеолиту с разрывом амидных функциональных групп, а также липопротеиновые комплексы (Weill-Malherbe, 1950). Иные авторы полагают, что образование аммиака в мозгу совершается за счет нескольких источников, в том числе за счет глутаминна, компонентов адениловой системы и амидных групп белка (Е. Э. Клейн, 1957).

При возбуждении, вызванном судорожными дозами камфоры и при условнооборонительном рефлексом на электрический ток, уве-

личивается количество аммиака в мозгу (Е. А. Владимирова, 1939, 1956). То же самое отмечено при действии пикротоксина (Stone, 1938; Richter a. Dawson, 1948), метилфлуорацетата (Benitez a. oth., 1954), пентаметилентетразола (Torda, 1953), у больных в состоянии психомоторного возбуждения и т. п.

Некоторые авторы при возбуждении не смогли зафиксировать увеличения содержания аммиака в мозгу (Врба и др., 1957), но наблюдали накопление там глутамината. В первой фазе действия медиатора и барбитурата (при возбуждении) в мозгу увеличивается содержание аммиака и глутамината (Э. Э. Мартинсон и Л. Я. Тяхепыльд, 1957).

Считается, что источником образования аммиака в мозгу при возбуждении является, наряду с адениловой системой, также амидная группа глутамината, который превращается при этом в глутаминовую кислоту. При отдыхе аммиак устраняется, а количество глутамината в мозгу возрастает. Следовательно, система глутамината — глутаминовая кислота является фактором, регулирующим содержание аммиака в мозгу. Это объясняет терапевтическую роль глутаминовой кислоты при некоторых формах эпилепсии (Price a. oth., 1943).

Экспериментально выявлено, что глутаминовая кислота состоит из 2 фракций: высоко- и малоактивной. Первая из них вступает в синтез глутамината, поэтому суммарная радиоактивность глутаминовой кислоты мозга оказывается ниже радиоактивности глутамината (Berl a. oth., 1968). Авторы выдерживали срезы мозга при комнатной температуре, а не при 0°, когда синтез глутамината обратимо угнетается, и, воспользовавшись таким методическим приемом, показали высокую радиоактивность синтезированного из глутамината глутамината. Образование глутамината при этом происходит в присутствии аммиака, АТФ и ионов магния или марганца и тиолового фермента — глутаминсинтетазы. АДФ угнетает синтез глутамината, вступая в конкурентные отношения с АТФ. Синтез глутамината происходит в цитоплазме, а также в митохондриях и ядрах (Brody a. Bain, 1952). В обычных условиях в нервной ткани процесс образования глутамината преобладает над его дезаминированием. Weill-Malherbe (1962) считает, что глутаминовая кислота регулирует содержание аммиака в мозгу при физической нагрузке и электрошоке (С. Ф. Эпштейн, 1954; Врба, 1956), при эпилептическом приступе (Tower, 1960) и т. п. Эти представления являются преобладающими в литературе. Существует мнение, что глутамин способен явиться источником большого количества аммиака в мозгу (Takagaki, 1955).

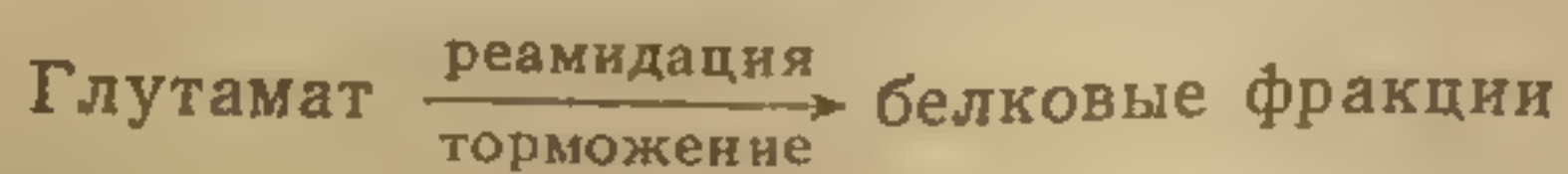
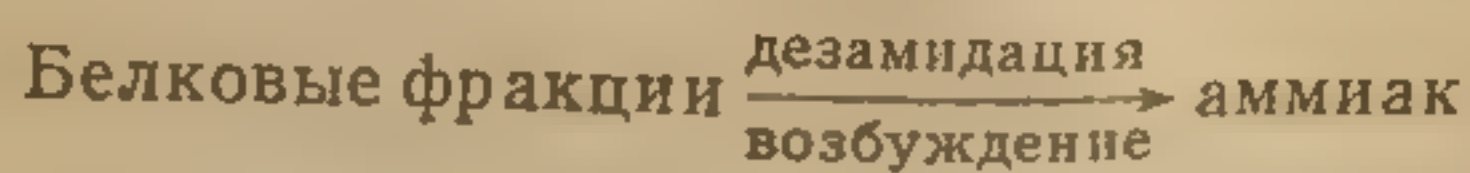
Во время сна количество аммиака в мозгу уменьшается, а количество глутамината нарастает (А. В. Палладин, 1952; Э. Э. Мартинсон и Л. Я. Тяхепыльд, 1957; Л. Н. Милославская, 1958). Снижение содержания аммиака в мозгу наблюдали при уретановом наркозе (Е. А. Владимирова, 1938), при действии нембутала (Richter a. Dawson, 1948), эфира и циклопропана (Goldberg et al.,

1959). Чаще всего при этих условиях снижение уровня аммиака в мозгу сопровождается увеличением количества глутамин. Важная роль глутамин в этом случае состоит не только в обмене аммиака, но и в амидировании белков. Этот обратимый процесс, как выяснилось, имеет существенное значение для функциональной активности мозга. Белки мозга содержат много глутамин и аспарагин, являющихся источником образования аммиака (Tower et al., 1962). Особенно много в белках глутамин, которому принадлежит основная часть амидогрупп белка.

Р. Врба с сотрудниками (1957) в опытах *in vitro* обнаружил, что одной из причин образования аммиака при возбуждении является частичное отщепление от белка амидоазота, т. е. деаминация белков мозга. Он нарисовал следующую схему указанных взаимоотношений. При повышенной функциональной активности нервной системы в мозгу происходят процессы диссимиляции белков (деаминация и дальнейшая деградация высокомолекулярных азотсодержащих веществ), в результате которых образуется токсический продукт — аммиак. Накопившийся аммиак связывается затем с глутаминовой кислотой, образуя глутамин и другие амиды.

Этот процесс требует затраты энергии, которая черпается за счет распада глюкозы и АТФ (К. Г. Конопелько, 1956). Автор установил связь между образованием амидов и процессом фосфорилирования в ткани головного мозга при возбуждении и высказал предположение, что в данном случае АТФ участвует в фосфорилировании дикарбоновых аминокислот как свободных, так и связанных с белком, а образующиеся при этом фосфорноэфирные связи при накоплении аммиака заменяются амидными.

Р. Врба (1956) считает, что глюкоза является источником энергии, которая расходуется на соединение аммиака с белком через промежуточный продукт — глутамин (Vrba, 1962). И если в первый момент при инкубации с глюкозой увеличивается количество аммиака, то это объясняется тем, что еще не успела восстановиться цикличность: белок — аммиак — глутамин — белок. Р. Врба рисует следующую схему взаимоотношений между белком, аммиаком и глутаминовой кислотой при различных функциональных состояниях нервной системы:



Из схемы, представленной Врба, следует, что при отдыхе (торможение) происходят ассимиляционные процессы — реамидирование и накопление амидированных высокомолекулярных азотсодержащих веществ (Р. Врба и др., 1957).

Р. Врба (1956) и Weill-Malherbe (1955), изучая независимо друг от друга амидные группы мозга, положили начало исследованиям, направленным на изучение их обмена при различных функциональных состояниях организма. Процесс дезамидирования наблюдался при кратковременном электрическом раздражении (Е. Э. Клейн, 1957), при физической нагрузке (Врба, 1956), в су- дорожный период отравления кислородом (З. С. Гершеневич и А. А. Кричевская, 1960).

Противоположный процесс (амидирование) наблюдали при торможении, вызванном, например, длительным электрическим раздражением, когда возбуждение перерастало в торможение, а также при медикаментозном снe (Э. Э. Мартинсон, Л. Я. Тяхепыльд, 1964).

Удалось показать, что кратковременный эфирный наркоз (5—10 мин) значительно увеличивает количество лабильных и уменьшает содержание прочносвязанных амидных групп (З. С. Гершеневич и А. А. Кричевская, 1960).

40 мин галотанового наркоза и 2 ч барбамилового сна повышают в сером веществе больших полушарий и в мозжечке крыс на 30% количество лабильных амидных групп во фракциях псевдо-, эуглобулинов и альбуминов при одновременном снижении в них содержания прочно связанных амидных групп.

10-дневный барбамилловый сон от ежедневной дозы 150 мг/кг в сером веществе больших полушарий мозга и в мозжечке вызывает аналогичные изменения в содержании амидных групп в указанных фракциях белков, а более длительное (15 дней) введение той же дозы барбамила сопровождается накоплением во всех исследованных фракциях белков тех же отделов мозга как лабильных, так и прочносвязанных амидных групп (В. Ф. Десенко и сотр. 1969).

Следовательно, при торможении повышается в белках мозга содержание амидных групп, причем менее длительное торможение сопровождается накоплением главным образом лабильных, а более длительное — также и прочносвязанных амидных групп.

При инкубации срезов мозга животных, получавших камфору, амидный азот белков уменьшался, а после воздействия нембутала содержание амидного азота увеличивалось (Г. А. Диасалидзе и др., 1968). Следовательно, опыты, проведенные на срезах, подтвердили результаты, полученные *in vivo*.

При перенапряжении от физической нагрузки на поверхности белковой мицеллы также отмечено повышение количества амидных групп (Н. Ф. Турова, 1968), что, по мнению автора, связано с изменением конформационных свойств белка, с нарушением соотношения белковых фракций мозга и т. п. Следовательно, процессы дезамидирования и реамидирования играют огромную роль в функциональной активности белков мозга. Особого внимания заслуживает тот факт, что процессы амидирования и дезамидирования белков связаны с изменением их физико-химических свойств.

Так, увеличение числа амидных групп в белках сопровождается снижением электрофоретической подвижности белков в геле с уменьшением числа отрицательно заряженных свободных карбоксильных групп. В этом случае наблюдается большая интенсивность поглощения ультрафиолетовых спектров, обусловленная увеличением размеров частиц белка в результате их повышенной агрегации.

В процессе дезамидирования меняется положительный заряд амидных групп глутамина белка на отрицательный заряд карбоксильной группы глутаминовой кислоты. Такая перестройка белковой молекулы влечет за собою освобождение приблизительно 5840 кал на каждую амидную связь, что может явиться источником энергии, способной утилизироваться при осуществлении таких процессов, как образование АТФ, КФ и т. п. веществ, обеспечивающих нервную деятельность (Я. И. Векслер, 1963). Имеются указания на то, что дезамидирование карбоксильных групп глутамина в белковой молекуле приводит к изменению структуры и заряда белка мозга (З. С. Гершеневич и А. А. Кричевская, 1965). В этом авторы усматривают биологическую целесообразность реакции образования аммиака в результате дезамидирования, ибо этот процесс приводит к активированию белка мозга.

Следовательно, обратимые процессы амидирования отражаются на физико-химическом состоянии белков, лежащем в основе функции мозга. Поскольку реакции амидирования неразрывно связаны с образованием глутамина, в этом процессе проявляется одна из важных функций глутаминовой кислоты. Следует, однако, подчеркнуть, что основным путем превращения глутамата в мозгу (80—90%) является его превращение в аспартат (Krebs a. Bellamy, 1960; Cohen a. oth., 1962; Haslam a. Krebs, 1963; Г. Х. Бунятян, 1964), являющийся важным промежуточным продуктом обмена аммиака. При торможении многие стороны обмена аммиака связаны с аспартатом. Особое место этой дикарбоновой кислоте отводится в процессе преобразования аммиака в мочевины, играющую, как оказалось, специфическую роль в нервной деятельности.

По данным различных авторов, в мозгу содержание мочевины составляет: у кошек — 3,33 мкмоль (Tallan a. oth., 1954), у крыс — 4,9 мкмоль (Sporn a. oth., 1959), или 4,5 мкмоль на 1 г свежей ткани по данным Г. Х. Бунятяна и М. А. Давтяна (1965). Обнаружены в мозгу ферменты, участвующие в синтезе мочевины (Walker, 1958). Г. Х. Бунятян (1967), работая над расшифровкой первых этапов синтеза мочевины в головном мозгу (образование карбамилфосфата и цитрулина), пришел к выводу, что D- и L-аминокислоты участвуют в синтезе мочевины мозга в присутствии цитрулина, который доставляется в мозг из печени. При этом было выяснено, что непосредственно с цитрулином в мозгу взаимодействует лишь L-аспарагиновая кислота, а остальные — только после превращения в аспартат. Г. Х. Бунятян и М. А. Давтян (1965) показали, что из цитрулина и аспартата образуется аргининоянтранная

кислота, которая в нервной ткани под влиянием аргининосукци-назы и аргиназы превращается в мочевины и фумарат, способный, как известно, включиться в реакции глюконеогенеза.

По-видимому, увеличение в мозгу при наркозе содержания мочевины и возрастание интенсивности процесса амидирования существенны не только как пути обезвреживания аммиака, а также как процессы, обеспечивающие субстрат для глюконеогенеза. Из литературных данных известно, что аргиназа и другие ферменты синтеза мочевины, помимо участия в механизме нейтрализации аммиака, имеют также самостоятельное значение (Г. Х. Бунятян, 1967), а образовавшиеся при этом в мозгу высокоактивные в биологическом отношении гуанидиновые соединения выполняют там важные специфические функции. Так, по мнению З. С. Гершеневича и А. А. Кричевской (1968), а также других исследователей, физико-химические свойства и некоторые функциональные особенности белков зависят от степени их амидирования за счет мочевины. Очевидно, поэтому в мозгу пойкилотермных животных во время сна повышается содержание свободной мочевины, в то время как в печени и других органах — падает (А. А. Еремина, 1968). У зимне спящих хомячков в период сна отмечено в мозгу повышение содержания мочевины, связанной с белком, и снижение числа свободных амидных групп в белке (З. С. Гершеневич и А. А. Кричевская, 1968). Авторы полагают, что связанная мочевина изменяет физико-химические свойства белка.

Следовательно, аспартат через мочевины может оказать влияние на физико-химические сдвиги белков мозга при наркозе.

Аспартату, связанному с обменом аммиака, принадлежит, помимо этого, особая роль в реакциях глюконеогенеза, осуществляемых за счет аминокислот. Эта особенность аспаргиновой кислоты выявляется при рассмотрении процессов дезаминирования и реаминирования нуклеотидов. Как уже упоминалось, в обмене аммиака мозга существенную роль играет адениловая система (ее деаминирование и реаминирование). Уже давно известно образование аммиака из адениловых соединений. Установлена связь между дезаминированием АМФ и аденозина в нервной ткани и специфической 5-АМФ-деаминазой, активируемой АТФ, выступающей в роли кофактора фермента (Muntz, 1953; Г. Х. Бунятян, 1964).

Г. Х. Бунятян и А. В. Арутюнян (1965) показали возможность непосредственного дезаминирования АТФ без превращения в АМФ. Реаминирование образовавшейся инозиновой кислоты происходит за счет глутаминовой и γ -аминомасляной кислот, передающих свою аминогруппу через аспартат. По мнению ряда авторов, в реаминировании нуклеотидов обязательно участвует аспаргиновая кислота мозга (П. А. Кометиани и др., 1965). В результате реакции образуется аденилоянтарная кислота (промежуточный продукт), превращающаяся затем в АМФ и фумаровую кислоты (Carter a. oth., 1956). Как известно, фумарат способен включиться

в глюконеогенез. Подчеркивается, что в норме процесс реаминирования инозиновой кислоты в нервной ткани протекает с интенсивностью. При наркозе в мозгу повышается количество и происходит снижение содержания аспартата в связи с усилением реакции реаминирования, сопровождающейся освобождением аспарагиновой кислоты фумаровой — субстрата для глюконеогенеза.

Г. Х. Бунятян и С. Г. Мовсесян (1966) показали, что в реаминировании дезамино-НАД мозга также принимает участие аспарагиновая кислота и этот процесс сопряжен с освобождением фумарата. С другой стороны, исследования, проведенные Г. Х. Бунятяном с сотр. (1968), выявили, что АМФ, АДФ, АТФ, ГТФ, НАД, НАД-Н, НАДФ и ФАД повышают уровень свободного аммиака в митохондриальной фракции мозга кроликов и белых крыс и являются посредниками в процессе дезаминирования аминокислот. Этапы образования аммиака из аминокислот с участием никотинамидадениннуклеотидов авторы представляют следующим образом: аминокислота (ГК) → АК (аспарагиновая кислота) + дезамино-НАД (Д-НАД) → НАД-сукцинат → фумарат + НАД → NH_3 + Д-НАД + фумарат (Г. Х. Бунятян, С. Г. Мовсесян, 1966).

Как видно, в процессе образования аммиака, как и в реакциях реаминирования, принимает участие аспартат, при этом образуется фумаровая кислота, способная включиться в глюконеогенез.

Если учесть, что в мозгу многие глюкогенные аминокислоты способны передать свою аминогруппу на α -кетоглутаровую, а образовавшаяся при этом глутаминовая кислота энергично превращается в аспартат, то можно легко представить возможность расширения ассортимента субстратов для глюконеогенеза на пути обмена аммиака в мозгу при наркозе.

В кратком резюме по материалам этой главы следует указать на то, что при наркозе в мозгу повышается концентрация высокомолекулярных соединений за счет фракций глобулинов на фоне снижения уровня преальбуминов, альбуминов и некоторых фракций глобулинов. Под влиянием наркотических и снотворных средств за счет белков крови (альбуминов и некоторых глобулинов), а также печени и мышц в крови повышается содержание глюкогенных аминокислот, используемых как самой кровью, так и мозгом в реакциях глюконеогенеза. В мозгу при этом снижается включение этих аминокислот в белки и в реакции ЦТК и стимулируются аминоксиферазы, участвующие в подготовке из аминокислот субстрата для глюконеогенеза. Большое место в этих процессах отводится дикарбоновым аминокислотам. Несмотря на повышенное освобождение аминогрупп от глюкогенных аминокислот, в ткани мозга при наркозе снижается содержание аммиака и накапливаются глутамин и мочевины на фоне повышенного амидирования белков мозга. Как в процессах освобождения аммиака, так и

в реакциях его связывания участвует аспарат и в качестве продуктов реакции освобождаются дикарбоновые кислоты, способные включиться в глюконеогенез. Не менее существенной особенностью этих преобразований является изменение физико-химических свойств белков мозга.

Глава 2

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ ОБРАТИМО-ДЕНАТУРАЦИОННЫХ СВОЙСТВ БЕЛКА

Белки, как известно, занимают главенствующее положение в сложной цепи метаболических процессов нервной ткани, что в значительной степени объясняется их физико-химическими особенностями. По этому поводу А. Я. Данилевский (1878) писал, что белковые вещества составляют ту материальную субстанцию, которая своим присутствием, своими физико-химическими качествами обуславливает вообще возможность развития характерных для ткани физико-химических процессов.

И. П. Павлов (1951), оценивая возможные пути расшифровки основных процессов нервной деятельности, подчеркивал, что настоящую теорию всех нервных явлений даст нам только изучение физико-химических процессов, происходящих в нервной ткани, и считал, что окончательно эта проблема будет решена лишь тогда, когда за это возьмутся физики и химики. Действительно, одним из важнейших, но мало решенных вопросов современной биохимии мозга является вскрытие тех физико-химических процессов, которые лежат в основе специфической функции данного органа.

Мы позволим себе не вдаваться в интимные стороны механизмов влияния сдвигов физико-химических свойств белков на динамику нервных процессов, тем более, что они до настоящего времени еще не изучены.

Некоторые аспекты этой большой проблемы затронуты в трудах К. И. Погодаева (1963, 1964), где излагается гипотеза об электрохимической роли белков в формировании основных процессов нервной деятельности. Автор подчеркивает, что волна возбуждения появляется в результате поляризационных и деполяризационных изменений клеточных мембран, причем возникновение биоэлектрических потенциалов мозга он связывает с участием белков в трансформации химической энергии, освобождающейся при метаболизме, в электрическую. С точки зрения автора, за функциональное состояние нервной системы в значительной мере ответственны физико-химические преобразования белков.

Исходя из этого, мы уделили особое внимание физико-химическим свойствам белков головного мозга при возбуждении и торможении, вызванных различными фармакологическими сред-

ствами, а также вопросу об обратимоденатурационных изменениях белков нервной ткани при наркозе. Мы уже подчеркивали, что при наркозе в головном мозгу тормозятся процессы расщепления углеводов и создаются условия, благоприятные для ресинтеза углеводов из неуглеводистых продуктов, и что активность ферментов, синтезирующих полисахариды, при этом возрастает. Многие численные работы А. И. Опарина с сотрудниками свидетельствуют о том, что направленность действия ферментов зависит от среды в метаболизме, изменяющих физико-химическое состояние тканей и в первую очередь тканевых белков. Чтобы яснее представить эту зависимость, следует вспомнить об обратимости денатурации ферментов. В конце прошлого столетия А. Я. Данилевский на основе своих опытов (1878) и опытов своих сотрудников (В. В. Завьялов, 1903) разработал теорию обратимого, т. е. синтезирующего действия протеолитических ферментов, которая затем стала частью общей теории об обратимости ферментной активности.

В результате накопившегося экспериментального материала ученые пришли к выводу, что ферменты, осуществляющие расщепление веществ, могут катализировать при создании соответствующих условий и обратный процесс. В любой обратимой реакции условия для синтеза должны быть иными, чем для гидролиза. В поисках соответствующих условий некоторым авторам удалось показать, что снижение гидратирующей способности клеточных коллоидов благоприятствует ферментному синтезу. Увеличение концентрации исходных веществ или снижение количества образующихся продуктов, а также уменьшение концентрации воды приводят к активному ферментному синтезу (Д. М. Михлин и И. О. Бородина, 1937). На животных объектах (молочная железа и др.) авторы установили, что снижение гидратирующей способности клеточных коллоидов усиливает ферментный синтез.

По данным А. И. Опарина, регуляция энзиматических процессов осуществляется в результате изменения адсорбирующих свойств протоплазмы, а именно фермент может проявлять гидролизующее действие, лишь находясь в микрогетерогенном растворе, т. е. в высокодисперсном состоянии. Будучи же адсорбирован на белковых или на некоторых внутриклеточных поверхностно-активных образованиях, фермент теряет свою гидролитическую активность (А. И. Опарин, 1948; Н. М. Сисакян, 1951, и др.).

Из данных А. Л. Курсанова (1940) следует, что синтетические процессы не распределяются диффузно во всем объеме клетки, а в силу гетерогенности протоплазмы сосредоточиваются в отдельных ее участках. Такими участками могут быть поверхности безводных липоидных фаз и коллоидных частиц с высокой водоудерживающей способностью, на которых, вследствие явлений избирательной адсорбции, отдельные вещества могут достигать высокой концентрации и приходить в тесный контакт с ферментами. На примере исследования животных эстераз авторы пришли к выводу, что эти ферменты, будучи закрепленными на крупных частицах

белка, при
на более
синтезиру
личными
ного состо
ность.

Таким
жны зави
на физик
ее струк
десорбции

Измен
фермента
нием на

Физик
ионного
системы
(1959). В
и тормо
изменени
нием рас
процессов
клетки т
белка, че
пептидны

Ранее
сдвигами
ются их
вают рез
(1959), в
ков при а
SH-групп
(1959), у
мозга при
ние вязко
дражени
исследова
сандрова
коза. Авт
ток в ус
П. В. Мал
белков, со
вого веще

та жи
е
п
ра
ван

белка, проявляют лишь синтезирующее действие, а при переходе на более мелкие, хорошо растворимые частицы белка, утрачивают синтезирующую способность, приобретая гидролизующую. Различными способами удалось извлечь фермент из его адсорбированного состояния и вернуть ему прежнюю гидролитическую активность.

Таким образом, распределение ферментов и их активность должны зависеть от всех тех факторов, которые оказывают влияние на физико-химическое состояние протоплазмы, на состав и химизм ее структурных элементов, где происходят явления адсорбции и десорбции ферментных систем.

Изменения физико-химического состояния коллоидов клетки и ферментативной активности можно достичь, например, воздействием на клетки наркотиков.

Физико-химические сдвиги белков существенны также для ионного перераспределения, что отражается на состоянии нервной системы (Ungar et al., 1958; Д. Унгар, 1959; В. Р. Сорока, 1959). В предыдущих главах отмечено, что процессы возбуждения и торможения теснейшим образом связаны с количественными изменениями белковых систем нервной ткани, а именно с усилением распада при возбуждении и преобладанием ресинтетических процессов при торможении. Однако физиологическая система клетки требует более тонких и более легко обратимых сдвигов белка, чем протеолиз, т. е. таких, которые не связаны с разрывом пептидных группировок в их молекулах.

Ранее проявляющимися, а следовательно, более уловимыми сдвигами белков мозга при физиологическом раздражении являются их физико-химические свойства. Особого внимания заслуживают результаты исследований Д. Н. Насонова с сотрудниками (1959), в которых выявлено увеличение сорбционных свойств белков при альтерации; Х. С. Коштоянца (1963), указавшего на роль SH-групп белка в различных физиологических процессах; Унгара (1959), установившего изменения структуры растворимых белков мозга при возбуждении. Г. М. Франк (1958) обнаружил увеличение вязкости и изменение дисперсности белков нерва при его раздражении и т. п. Значительный интерес в этой связи представляют исследования П. В. Макарова (1938), Д. Н. Насонова, А. Я. Александрова (1940), касающиеся проблемы общего и клеточного наркоза. Авторами было отмечено паранекротическое состояние клеток в условиях действия наркотических средств. По мнению П. В. Макарова, в этом случае наступает обратимая коагуляция белков, сопровождающаяся повышением сорбционного уровня жидкого вещества протоплазмы. К сожалению, П. В. Макаров не работал на животных с хорошо развитой корой больших полушарий (птицы и млекопитающие). По данным Bancroft и Richter (1931), обратимое тормозящее действие, которое они наблюдали на нерве лягушки под влиянием анестезии эфиром, связано с возникновением обратимой коагуляции и с уменьшением дисперсности колло-

идов. При этом в изoeлектрической точке (на нерве при рН — когда легче всего наступает коагуляция белков, наблюдалась меньшая возбудимость. Изучение прямого действия на нерв волокно спирта, морфия, кокаина, тропаккокаина, новоканна, тана, хлоралгидрата и бромистого натрия и т. п. показало, что растворы этих веществ обратимо денатурируют белковые творы и поверхностные белки седалищного нерва (Agasava, 1955).

Из приведенного материала вытекает, что в нервной ткани наркозе имеет место «коагулирующий» эффект, что в известной мере определяет функциональное состояние нервной системы. Исследования Д. Н. Насонова и В. Я. Александрова (1940), касающиеся теории повреждения и возбуждения, следует, что в основе ответа любых клеток на самые разнообразные воздействия лежат какие-то общие свойства протоплазмы, обуславливающие возникновение неспецифической реакции названной авторами «паранекрозом». По Д. Н. Насонову в основе паранекроза Н. Е. Введенского лежат паранекротические изменения протоплазмы. При изучении признаков паранекроза автор пришел к убеждению, что клетка отвечает обратимоденатурационными изменениями активных протеинов на воздействие различных агентов. Поводом к такому заключению послужило то, что при паранекрозе, как и при денатурации, наблюдается увеличение вязкости, сорбционных свойств, уменьшение степени дисперсности и т. п. Было бы ошибочно всю сложность ответа клеток, тканей, целостного организма на влияние тех или иных воздействий сводить только к монотонному ответу в виде денатурационно-ренативационного неравновесия, но как один из немаловажных факторов он, очевидно, имеет место и в какой-то мере связан с направлением активности ферментативных систем, катализирующих соответствующие биохимические процессы, с транспортом ионов и т. п.

Чтобы лучше понять данные о физико-химических сдвигах коллоидов головного мозга в условиях наркоза с точки зрения обратимого предденатурационного состояния белков, мы очень коротко охарактеризуем некоторые особенности денатурированных белков. С точки зрения некоторых авторов, при денатурации почти совсем не происходит разворачивания белковой глобулы, а имеет место перегруппировка части звеньев с нарушением специфической конфигурации и поверхностного рельефа боковых групп, вследствие чего изменяются или утрачиваются различные свойства белковых молекул (В. А. Белицер, 1955; Bagbi a. Joly, 1953, и др.).

Многие авторы приходят к заключению, что процесс денатурации протекает скачкообразно и что ему предшествует накопление незаметных и постепенных количественных изменений в белковой молекуле, которые и приводят к коренному качественному изменению нативной структуры белка (А. С. Цыперович, 1956; В. А. Белицер, 1955; В. А. Белицер и А. С. Цыперович, 1952, и др.). Денатурированный белок характеризуется комплексом признаков, в совокупности дающих возможность распознать денатурацию как

определенное и характерное превращение белка (В. А. Белицер, 1955; А. С. Цыперович, 1956).

Серьезным возражением против денатурационной теории раздражения было утверждение, что денатурация якобы необратима. Однако этот аргумент оказался несостоятельным. В настоящее время получен большой экспериментальный материал, свидетельствующий о том, что процесс денатурации обратим, особенно в начальных стадиях. Очевидно, денатурацию можно считать принципиально обратимой, но не всегда все свойства нативного и ренатурированного белка совпадают. Ренатурация ведет к возвращению нативного типа укладки, но не обязательно точно к исходному, ибо как в нативном белке многие свойства могут значительно изменяться и «исчезать», так и в ренатурированном белке возможны отличия от исходного состояния (В. А. Белицер, 1950; А. С. Цыперович, 1956, и др.).

Имеется много критериев денатурации белка (снижение растворимости в изоэлектрической точке (ИЭТ), увеличение вязкости, дисперсия рассеянных поляризованных лучей, ускорение водородно-дейтериевого обмена и др.), но определение многих из них связано с методическими трудностями. В этом случае более удобными оказываются методики выявления сорбционных свойств белков, демаскированных групп, в частности HS-групп, вязкости, степени гидратации, растворимости белков и т. п. Коснемся некоторых из них. При денатурации белков усиливается их сорбционная способность (Д. Н. Насонов и А. Я. Александров, 1940; Д. Н. Насонов, 1959). При этом состоянии имеют место небольшие изменения амфотерных свойств белков, которые проявляются в виде незначительного смещения ИЭТ, кривых потенциометрического титрования и электрофоретической подвижности в щелочную сторону. Правда, не всегда эти изменения можно экспериментально обнаружить, так как чаще всего освобождается равное количество функциональных групп, кроме того, эти группы могут вновь участвовать в образовании новых солеобразных, водородных и других связей (Ф. Путнам, 1956).

Белок в ИЭТ характеризуется минимумом растворимости и степени набухания, наименьшей заряженностью и т. д. (Ф. Гауровитц, 1953, и др.). Поскольку растворимость амфолита находится в связи с его ионизацией, то в ИЭТ, где ионизация отсутствует, растворимость белковых компонентов, как уже отмечалось, минимальна, следовательно, в ИЭТ белки обладают оптимумом коагуляции при воздействии наименьшими количествами дегидратирующего вещества (спирта, сернокислого аммония и др.).

Рядом исследователей было найдено, что при денатурации снижается гидратация белковых молекул и растворимость их в денатурированном состоянии становится меньше, чем в нативном, что свидетельствует о потере гидрофильных свойств при денатурации (Ф. Путнам, 1956). В процессе денатурации вязкость белковых молекул возрастает (В. А. Белицер, 1950; И. Н. Буланкин, 1955).

Существует единодушное признание того, что при этом состоянии белков снижается их растворимость, но разные авторы дают совершенно одинаковое объяснение этому явлению. Ф. Гауровитц (1953) не может видеть причину понижения растворимости в образовании новых межмолекулярных солевых мостиков, в то время как другие авторы считают, что при денатурации плохая растворимость белков связана с пространственным перераспределением полярных и неполярных групп таким образом, что при этом последние оказываются на поверхности молекул в связи с разворачиванием спиральной глобулы (И. Н. Буланкин, 1955, и др.).

Таким образом, несмотря на некоторые противоречия, большинство авторов склоняются к тому, что при денатурации белки изменяют физико-химические свойства в направлении повышения сорбционных свойств, вязкости и количества SH-групп, а также снижения гидратации, набухания и растворимости белков в ИЭЗ.

Глава 3

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОЛЛОИДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ВОЗБУЖДЕНИИ И ТОРМОЖЕНИИ

Биологическая активность белков тесно связана с их структурными особенностями и физико-химическими свойствами. В связи с изменением состояния нервной системы, по-видимому, должны находиться и сдвиги физико-химических свойств белков головного мозга. В этой части работы сделана попытка проследить такие физико-химические особенности белков, как сорбционная активность, количество сульфгидрильных групп, набухание коллоидов головного мозга и содержание воды в нем, растворимость белков в ИЭЗ (изоэлектрической зоне), спиртовое число и КД (коэффициент дегидратации), а также вязкость коллоидов головного мозга при возбуждении и торможении. При этом сопоставлялись изменения этих показателей в разные фазы возбуждения и торможения, а также изучались особенности воздействия разных концентраций фармакологических средств, вызывающих определенные состояния нервной системы.

СОРБЦИОННЫЕ СВОЙСТВА КОЛЛОИДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ТОРМОЖЕНИИ

Вопрос об изменении сорбционной активности клеток живого вещества под влиянием различного рода воздействий изучался Д. Н. Насоновым и сотрудниками, а также другими исследователями. Была выдвинута сорбционная теория клеточной проницаемости и биоэлектрических явлений, согласно которой проникновение веществ в клетку и накопление их там определяются состоянием коллоидов в протоплазме клеток, их способностью

к адсорбции и связыванию веществ (А. С. Трошин, 1956; Д. Н. Насонов, 1959). В лаборатории Д. Н. Насонова был разработан метод прижизненной окраски для выявления степени денатурации тканевых белков организма. С помощью данной методики было выявлено, что самые незначительные изменения в нативном белке приводят к изменению сорбционной способности ткани по отношению к различным красителям. При этом оказалось, что сорбционные сдвиги наступают значительно раньше, чем другие изменения, свидетельствующие о степени денатурации белков в протоплазме (Д. Н. Насонов, 1959). С точки зрения автора, денатурационное состояние белков в условиях живой клетки является обратимым и отражает нормальный белковый обмен ткани при различных физиологических состояниях организма. Исследователям удалось использовать красители в качестве индикаторов состояния жизнедеятельности клеток при решении ряда важнейших вопросов биологии и медицины (С. В. Левин, 1952; С. Н. Романов, 1953; Д. Н. Насонов, 1959, и др.).

Накопленные факты дали основание полагать, что на различные раздражения местного характера (физические, химические и т. п.) живая клетка отвечает повышенной сорбционной способностью, а следовательно, обратимо денатурационными изменениями, и что при возбуждении, распространяющемся вдоль по волокнам, наступают подобные сдвиги, т. е. паранекротические изменения способны распространяться (Д. Н. Насонов и А. Я. Александров, 1940; Д. Н. Насонов, 1959, и мн. др.). Что же касается нервной ткани, то результаты экспериментов показали усиление их окрашиваемости при раздражении нервных отростков электрическим током и при их механической травме (Б. П. Ушаков, 1949; С. Н. Романов, 1953; А. А. Лев и Д. Л. Розенталь, 1958; Д. Н. Насонов, 1959). Усиление окрашиваемости клеток коры головного мозга млекопитающих наблюдалось при раздражении механорецепторов пищеварительного тракта (С. В. Левин, 1952), раздражении седалищного нерва (С. Н. Романов, 1953), пикротоксиновых судорогах (Fischer a. Lemay, 1959) и при выработке условных рефлексов (С. Н. Романов, 1953).

При этом С. Н. Романов отметил тот немаловажный факт, что во время действия дифференцировочного условного раздражителя, когда наступает процесс торможения, сорбционные свойства нервных клеток еще больше усиливаются. Изучено также действие ряда наркотиков на сорбционные свойства белков, определяемые по прижизненной окраске разнообразных растительных и животных клеток (П. В. Макаров, 1938; Д. Н. Насонов и В. Я. Александров, 1940; А. С. Трошин, 1956). При этом оказалось, что икроножные мышцы лягушки после действия на них многих наркотических средств больше, чем в контроле, связывают как кислотные, так и основные красители. Усиление окрашиваемости мышц, обработанных наркотиком *in vitro*, начиналось уже в дозах субнаркотических еще до того, как утрачивалась возбудимость мышц

(Д. Н. Насонов и В. Я. Александров, 1940). Двухфазное изменение прижизненной окраски (понижение, а затем повышение вызывания красителей) отметил Б. П. Ушаков (1951) при действии на мышцы лягушки умеренных доз этилового спирта и хлорида гидрата.

Нам удалось проследить сорбционную способность коллоидного головного мозга *in vivo* при действии на животных наркотических средств в разной концентрации в условиях варьирования длительности наркотического эффекта (Е. Ф. Иваненко и В. Ф. Дунаева, 1956 а, б; 1963 а, б; В. Ф. Дунаева, 1961). Опыты ставились на белых мышах и крысах одного пола (самцы), близких по возрасту, выращенных в идентичных условиях. Состояние торможения вызывалось при помощи эфира, барбамилла (0,10 мг/г), уретана (1,20 и 2,00 мг/г) и мегинала (0,24 и 0,40 мг/г). Мозг для исследования брался у животных в состоянии относительного покоя (контроль), в первые 4—7 мин действия медикаментозного средства, во время 40- и 60-минутного, 2- и 4-часового наркоза и через 30—40 мин после пробуждения животного. Сорбционная актив-

ТАБЛИЦА

Сорбционная активность тканей головного мозга при воздействии медикаментозных средств

Действующее вещество, доза и время взятия ткани для исследования	Коли- чество опытов	Повышение (+) или пони- жение (—) концентрации красителя в ткани мозга (в % от контроля)	
		Средняя арифмети- ческая величина (M)	Средняя квадратиче- ская ошибка (t)
Эфир			
4 — 7 мин действия	23	+5,95	±2,23
40-минутный наркоз	26	+19,83	±5,60
После пробуждения от 40-минутного эфирного наркоза	24	+9,81	±1,96
Барбамил (0,10 мг/г)			
4 — 7 мин действия	15	+9,00	±0,81
40-минутный сон	24	+15,0	±4,74
После пробуждения от 2 — 6-часового сна	16	—1,41	—
Уретан (1,20 мг/г)			
4 — 7 мин действия	19	+7,61	±0,003
40-минутный сон	30	+14,88	±4,43
После пробуждения от 4 — 6-часового сна	15	—0,40	—
Мединал (0,24 мг/г)			
4 — 7 мин действия	18	+6,20	±1,12
40-минутный сон	21	+15,02	±1,85
После пробуждения от 4 — 7-часового сна	20	—1,61	—

ность тканей головного мозга белых мышей определялась по методу, разработанному в лаборатории Д. Н. Насонова. Полученные результаты включены в табл. 7, из которой видно, что при торможении, вызванном эфиром, барбамиллом, уретаном и мединалом, величина сорбционной активности тканей головного мозга белых мышей повышается по сравнению с нормой. Указанные сдвиги находятся в зависимости от длительности сна.

В первые несколько минут после воздействия названных фармакологических средств сорбция лишь незначительно увеличивается по сравнению с контролем (соответственно на $5,95 \pm 2,23\%$; $9,00 \pm 81\%$; $7,6 \pm 0,003\%$ и $6,2 \pm 1,12\%$).

Во время 40-минутного наркоза или сна, вызванных теми же веществами, величина сорбции возрастает более существенно, а именно: при 40-минутном эфирном наркозе — на $19,87 \pm 5,6\%$; при барбамилловом сне — на $15,00 \pm 4,7\%$; уретановом — на $14,88 \pm 4,43\%$ и при мединаловом сне — на $15,00 \pm 1,85\%$.

При пробуждении животных от наркоза и сна показатели сорбции меняются. Так, при пробуждении от эфирного наркоза они падают по сравнению с периодом глубокого сна ($+9,8 \pm 1,96$), но остаются выше контрольных величин, а при выходе из многочасового барбамиллового, уретанового и мединалового сна сорбционная активность тканей головного мозга оказывается даже пониженной по сравнению с исходной величиной (соответственно на 1,41, 0,40 и 1,6%). Следовательно, под влиянием наркотических и снотворных средств повышается сорбция коллоидов мозга, и этот эффект зависит от концентрации и сроков действия фармакологических препаратов.

СУЛЬФИДРИЛЬНЫЕ ГРУППЫ БЕЛКОВ МОЗГА ПРИ НАРКОЗЕ

Ограниченный объем книги не позволяет подробнее остановиться на функциональном значении SH-групп. Достаточно вспомнить лишь некоторые белки-ферменты, содержащие эти функциональные группы, чтобы убедиться в их исключительной роли для метаболизма, а следовательно, функций живых организмов. Сульфгидрильные группы входят в состав большинства известных ферментов: дегидрогеназ (янтарной, α -кетоглутаровой, β -оксимасляной, яблочной, олеиновой и стеариновой кислот), карбоксилаз, трансаминаз, пируватоксидаз, липаз, α -амилаз, фосфоглюкомутаз, фосфорилаз, гексокиназ, АТФ-аз, катепсинов и др. От содержания SH-групп глутатиона зависит активность многих ферментов (М. Ф. Мережинский, 1955). Холинэстераза и холинацетилаза также являются сульфгидрильными ферментами (Nachmansohn и Machado, 1943). К тиоловым коэнзимам относится SH-KoA, который участвует в реакциях ЦТК, ацетилирования, а также в переносе таких кислотных остатков, как бензоил, бутирил, сукцинил, пропионил.

стоянием мозга и влиять на сдвиги SH-групп в нервной ткани. Сведения в литературе по вопросу о содержании SH-глутатиона мозга немногочисленны, и особенно мало изучен вопрос об изменении содержания SH-глутатиона в условиях различных видов медикаментозного сна.

Согласно исследованиям Jura (1931), хлороформный и эфирный наркоз вызывает увеличение содержания SH-глутатиона в головном мозгу собак и кроликов. При длительном (10—14-дневном) воздействии мексала отмечены аналогичные сдвиги SH-глутатиона в головном мозгу у кроликов (Э. Э. Мартинсон и Л. Я. Тяхепыльд, 1955). В то же время Г. А. Нечаева и др. (1957), используя более совершенный метод определения SH-глутатиона, не обнаружила заметной разницы в содержании его в мозгу у раздражаемых электричеством животных и у животных в состоянии наркотического сна, вызванного амиталом натрия, хотя интенсивность обновления серы глутатиона в исследуемой ткани при раздражении крыс электрическим током повышалась.

Следовательно, сведения о содержании SH-глутатиона в мозговой ткани при наркозе малочисленны и противоречивы.

В своих экспериментах мы определяли содержание в мозгу SH-групп белков и глутатиона в норме и в разные фазы воздействия эфира и барбитуратов (Е. Ф. Иваненко и В. Ф. Дунаева, 1957, 1963 а, б; В. Ф. Дунаева, 1961; В. Ф. Дунаева и Е. Ф. Иваненко, 1962 а, б). Оказалось, что количество сульфгидрильных групп в суммарных белках головного мозга белых мышей при наркозе и сне возрастает по сравнению с исходными величинами и эти сдвиги находятся в зависимости от сроков действия и концентрации примененных фармакологических средств. Если в момент преднаркотического возбуждения и при пробуждении животных от 40-минутного эфирного наркоза содержание сульфгидрильных групп не изменялось (при пробуждении несколько снижалось за счет уменьшения восстановленного глутатиона), то при 40-минутном эфирном наркозе их концентрация достоверно повышалась на 31,2 мг% по сравнению с контролем.

Двухчасовой эфирный наркоз также увеличивал количество сульфгидрильных групп в белках мозга, но на меньшую величину, чем 40-минутный наркоз.

В первые 4—7 мин действия барбитала и при пробуждении от многочасового барбиталового сна концентрация сульфгидрильных групп в тканях головного мозга несколько снижалась по сравнению с нормой, в основном за счет восстановленного глутатиона.

При 40-минутном и 2-часовом барбиталовом сне происходило достоверное, хотя и менее значительное, чем при эфирном наркозе, увеличение количества сульфгидрильных групп (во время 2-часового сна оно было более существенным).

При использовании уретана и мексала учитывалось влияние не только сроков воздействия, но и концентрации медикаментозных средств. Оказалось, что 2-часовой сон, вызванный уретаном

(в дозировке 1,2 мг/г), приводит к некоторому повышению количества сульфгидрильных групп в суммарных белках мозга (на $13,7 \pm 2,88$ мг%), в то же время 2-часовой уретановый наркоз, вызванный большей дозой (2,00 мг/г), вызывает более значительное их накопление в белках мозга (соответственно на $40,8 \pm 6,7$ мг%). Следовательно, уретановый наркоз оказывает больший эффект, чем уретановый сон.

Мединал вызывает увеличение количества SH-групп в тканях головного мозга по сравнению с нормой. Повышение дозы этого фармакологического средства с 0,24 до 0,40 мг/г при той же 2-часовой длительности действия не усиливает накопления названных функциональных групп в белках мозга, а даже несколько снижает их количество (с $+24,7 \pm 4,8$ мг% до $17,6 \pm 3,18$ мг%).

Полученный нами экспериментальный материал свидетельствует о том, что количество сульфгидрильных групп в суммарных белках головного мозга увеличивается при торможении, вызванном эфиром, барбамилем, уретаном и медиалом, причем не за счет восстановленного глутатиона. Действие различных снотворных и наркотических средств специфично, причем не всегда увеличение дозы вещества или сроков его действия усиливает эффект.

НАБУХАНИЕ КОЛЛОИДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ НАРКОЗЕ

Вода в организме находится в двух формах, обладающих разными физико-химическими свойствами и имеющих неодинаковое биологическое значение. В свободном состоянии вода выполняет функцию среды, являясь растворителем многих веществ в организме и непосредственным участником химических процессов, происходящих в мозгу. «Связанная» вода придает устойчивость коллоидным веществам мозга, образуя вокруг них гидратную оболочку. По своим свойствам она в значительной степени отличается от свободной. «Связанная» вода по своей упорядоченности вокруг белковых частиц приближается к свойствам твердого тела: имеет большую плотность, меньшую упругость пара, большую вязкость и не является растворителем. Коллоиды протоплазмы, в первую очередь белки, являются гидрофильными коллоидами и поэтому связывают большое количество воды, т. е. способны к гидратации.

В процессе биохимического превращения веществ в клетке, а также в процессе обмена веществ между клеткой и средой в протоплазме могут появиться вещества, влияющие так или иначе на гидратацию или на величину заряда коллоидальных частиц, что, как предполагают, и является основой регуляции содержания воды в живой протоплазме (А. С. Трошин, 1956). В тканях имеются различные электролиты, которые также могут способствовать набуханию или отбуханию коллоидов, в зависимости от их природы и осмотических соотношений. В основе распределения воды между клетками и средой лежит степень заряженности и гидратации

коллоидов. Отсюда следует, что при изучении способности ткани к набуханию необходимо учитывать все указанные факторы. Со-
кращение и расслабление мышц, всасывание, обмен между кровью
и тканями, секреция и экскреция, целый ряд патологических явле-
ний могут быть объяснены с точки зрения набухания и синерезиса
тканевых коллоидов.

Степень набухаемости коллоидов мозга зависит от интенсивно-
сти обмена в мозговой ткани в связи с различным воздействием
на организм. Оказалось, что механическая травма головы, когда
усилены процессы распада веществ, приводит у белых мышей и
лягушек к изменению физико-химических свойств коллоидов мозга,
а именно к увеличению степени набухания и к уменьшению их
устойчивости (М. Я. Серейский, 1943). Через 2 ч вес травмиро-
ванного мозга увеличивается в среднем на 20,8%, в то время как
у контрольных животных на 18,9, т. е. при травме (за 3 суток до
опыта) имеет место увеличение набухания коллоидов мозга на
1,9%. Содержание воды в мозгу травмированных мышей повыша-
ется в среднем с 77,11% в контроле до 78,29% в опыте и скорость
этого процесса в травмированном мозгу оказывается большей, чем
в контроле.

О. С. Манойлова и Н. Д. Бакулин (1955) в опытах на кроликах
и белых мышах нашли, что процесс торможения, вызванный раз-
личными наркотическими и снотворными средствами, вызывает
снижение содержания воды в головном мозгу у животных, а воз-
буждение (от кордиазола) — повышение. В опытах на белых мы-
шах установлено, что в ткани головного мозга снижается содер-

ТАБЛИЦА 8

Влияние эфира и мексала на степень набухания и влажность
тканей головного мозга белых мышей

Действующее вещество, его концентрация и сроки действия	Количество опытов	Величина набухания через 2 ч, %			Количество воды, %		
		величина набухания в %	разность	достовер- ность разни- цы (t)	количество воды (%)	разность	достовер- ность раз- ницы (t)
Эфир							
Контроль	15	115,80	—	—	78,82	—	—
40-минутный наркоз	15	113,30	—2,5	3,67	77,89	—0,83	2,55
Пробуждение	14	113,50	—2,3	3,08	66,91	—0,81	2,38
Мединал (0,24 мг/г)							
Контроль	10	114,16	—	—			
60 минут сна	10	112,41	—1,75	3,34			
Пробуждение после 4 — 7-часового сна	10	115,13	+0,97	1,54			

жание воды при действии эфира и барбитала. Под влиянием роформа, хлоралгидрата, морфина и алкоголя количество воды в мозгу вначале несколько повышается, а в дальнейшем снижается (О. С. Манойлова и Н. Д. Бакулин, 1955).

Раздражение седалищного нерва вызывает уменьшение количества воды в головном мозгу крыс через 2—4 ч после раздражения, т. е. когда могло уже наступить торможение. В опытах на крысах с электросудорожными приступами показано увеличение набухания тканей мозга при условии преобладания возбуждающего процесса (клонические судороги) и не отмечено изменений в период развитого тормозного процесса. Содержание воды в обоих случаях оказалось неизменным (К. И. Погодаев, И. Я. Мехедова и др., 1957).

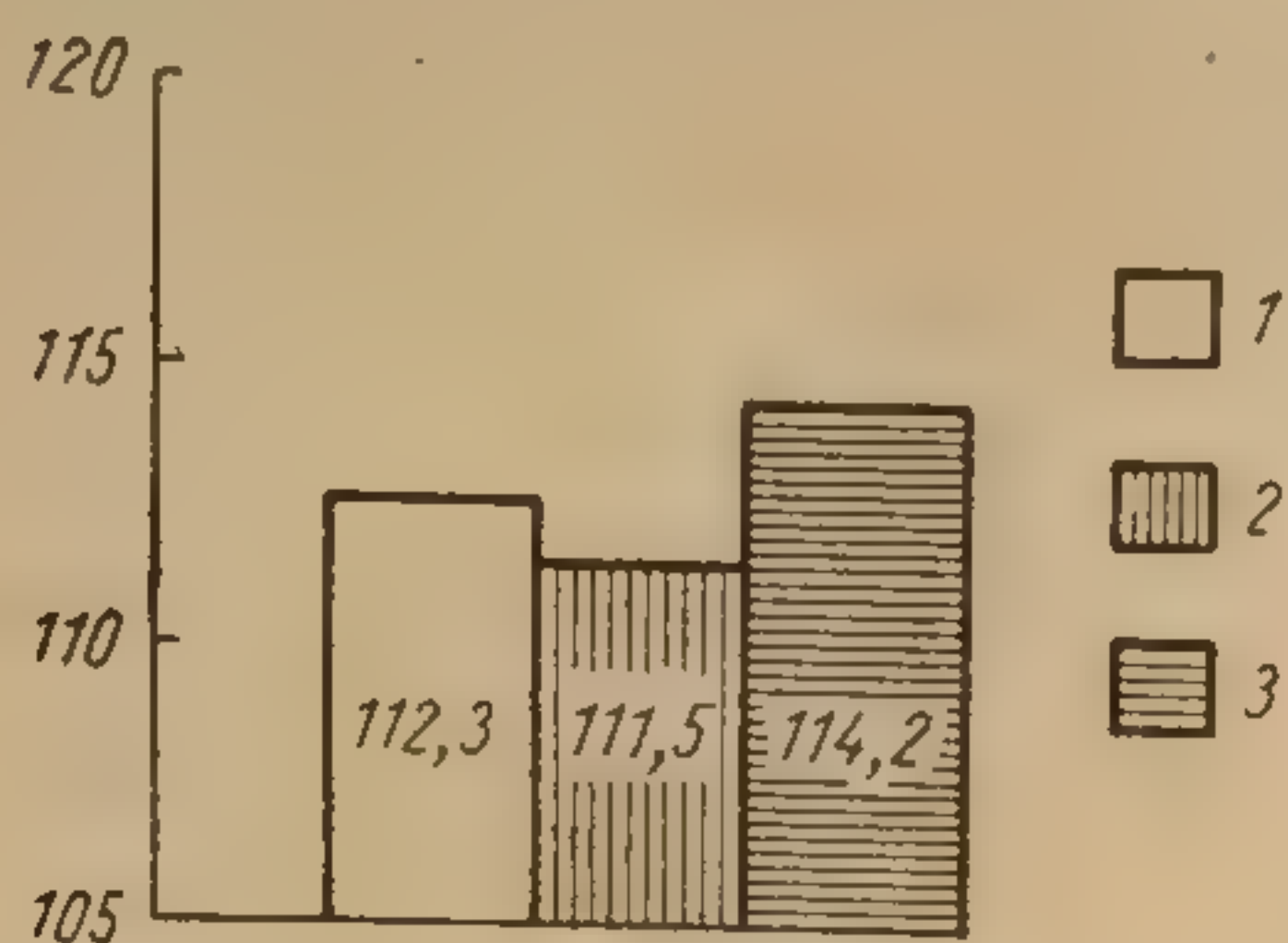


Рис. 23. Набухание коллоидов головного мозга при уретановом наркозе (1,2 мг/г).

1 — контроль; 2 — через 40 мин уретанового сна; 3 — после пробуждения. По вертикали: величина набухания (в %).

Приведенные данные позволяют считать, что как связывание воды, так и ее потеря находятся в теснейшей зависимости от физиологического состояния организма.

В экспериментах на белых мышках мы проследили степень набухания тканей головного мозга при наркозе с учетом срока действия и концентрации различных препаратов, вызывающих торможение (Е. Ф. Иваненко и В. Ф. Дунаева, 1955, 1963а, б; В. Ф. Дунаева, 1961). Как видно из табл. 8, через 40 мин эфирного наркоза и 60 мин мединалового сна происходит достоверное снижение степени набухания

коллоидов головного мозга и уменьшение количества воды в мозгу (при эфирном наркозе).

После пробуждения от 40-минутного эфирного наркоза набухание коллоидов сохраняется на пониженном уровне, а после пробуждения от многочасового мединалового сна оказывается даже несколько увеличенным по сравнению с контролем. Аналогичная картина изменений набухания коллоидов мозга прослежена при уретановом наркозе (рис. 23).

ИЗОЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ ТОЧКА (ИЭТ) И РАСТВОРИМОСТЬ В ИЗОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ ЗОНЕ (ИЭЗ) БЕЛКОВ МОЗГА ПРИ НАРКОЗЕ

Определение ИЭТ ведущих компонентов протоплазматического комплекса белков является существенным показателем в характеристике коллоидно-химических свойств при различных состояниях организма. ИЭТ белков тканей может изменять свою величину при различных физиологических и патологических состояниях организма.

В литературе имеются, правда немногочисленные, данные об изменении ИЭТ протоплазмы с возрастом (А. О. Войнар, 1935; В. Н. Никитин и сотр., 1952).

Сведений об ИЭТ коллоидов ткани головного мозга при воздействии фармакологических средств, вызывающих возбуждение и торможение, в литературе, доступной нам, мы не нашли. Встретились лишь работы, указывающие на изменение соотношения буферных оснований и кислых продуктов в мозгу крыс при возбуждении и торможении ЦНС. Нами было обнаружено, что в момент возбуждения, вызванного камфорой, количество буферных оснований возрастает, а при наркозе — уменьшается. Как известно, растворимость белковых веществ тесно связана со степенью их ионизации и гидратации и является минимальной в ИЭТ. По количеству нерастворенного белка, осажденного изоэлектрическим буфером с добавлением определенного количества дегидратирующих веществ, можно судить о степени растворимости белка. Результаты наших экспериментов (В. Ф. Дунаева, 1961; В. Ф. Дунаева и Е. Ф. Иваненко, 1962 а; Е. Ф. Иваненко и В. Ф. Дунаева, 1963, а, б, 1964 а, б), касающиеся определения ИЭТ и светорассеивания (Е) осажденных в ИЭЗ суммарных белков, экстрагированных раствором Эдсала из головного мозга контрольных и опытных крыс, показали, что при торможении изоэлектрическая точка (ИЭТ) сдвигается в щелочную сторону (с рН 4,43 до рН 4,72).

Величина светорассеивания взвесей, образовавшихся при осаждении в ИЭЗ белков, извлеченных из головного мозга во время 40-минутного эфирного наркоза и в еще большей мере при 2-часовом наркозе, достоверно возрастает по сравнению с контрольными показателями (рис. 24). Следовательно, при наркозе растворимость белков в ИЭЗ соответственно понижается. После пробуждения от 40-минутного эфирного наркоза растворимость белков остается пониженной по сравнению с контролем, но в меньшей степени, чем при наркозе.

Сходная картина изменений степени растворимости белков мозга получена при барбитуровом сне и после пробуждения от него, с той лишь разницей, что сдвиги оказались менее значительными, чем при применении эфира.

Уретановый сон, вызванный малой концентрацией (1,20 мг/г), не влияет, а наркоз от большей дозы (2,00 мг/г) при той же 2-часовой длительности воздействия увеличивает степень светорассеивания, т. е. снижает растворимость белков в ИЭЗ. К этому же приводит удлинение срока действия наркотической дозы уретана.

Мединаловый сон (2,24 мг/г) лишь незначительно снижает растворимость в ИЭЗ белков головного мозга, при этом ни увеличение концентрации миднала до 0,4 мг/г, ни удлинение сроков его действия с 2 до 4 ч не влияет на степень растворимости в ИЭЗ белков, экстрагированных из мозга подопытных крыс.

Дополнением к изложенным данным о растворимости белковых веществ могут явиться результаты определения спиртового

числа (рис. 25) для тех же белковых извлечений мозга (В. Ф. Дунаева, 1961; Е. Ф. Иваненко и В. Ф. Дунаева, 1963, а, б), т. е. меньшего количества спирта, вызывающего коагуляцию белков в буферном растворе, рН которого приближается к изоэлектрической точке. Оказалось, что 40-минутный и в еще большей степени 2-часовой эфирный наркоз, а также 2-часовой уретановый наркоз (2,00 мг/г) и мединаловый сон той же длительности, вызыва-

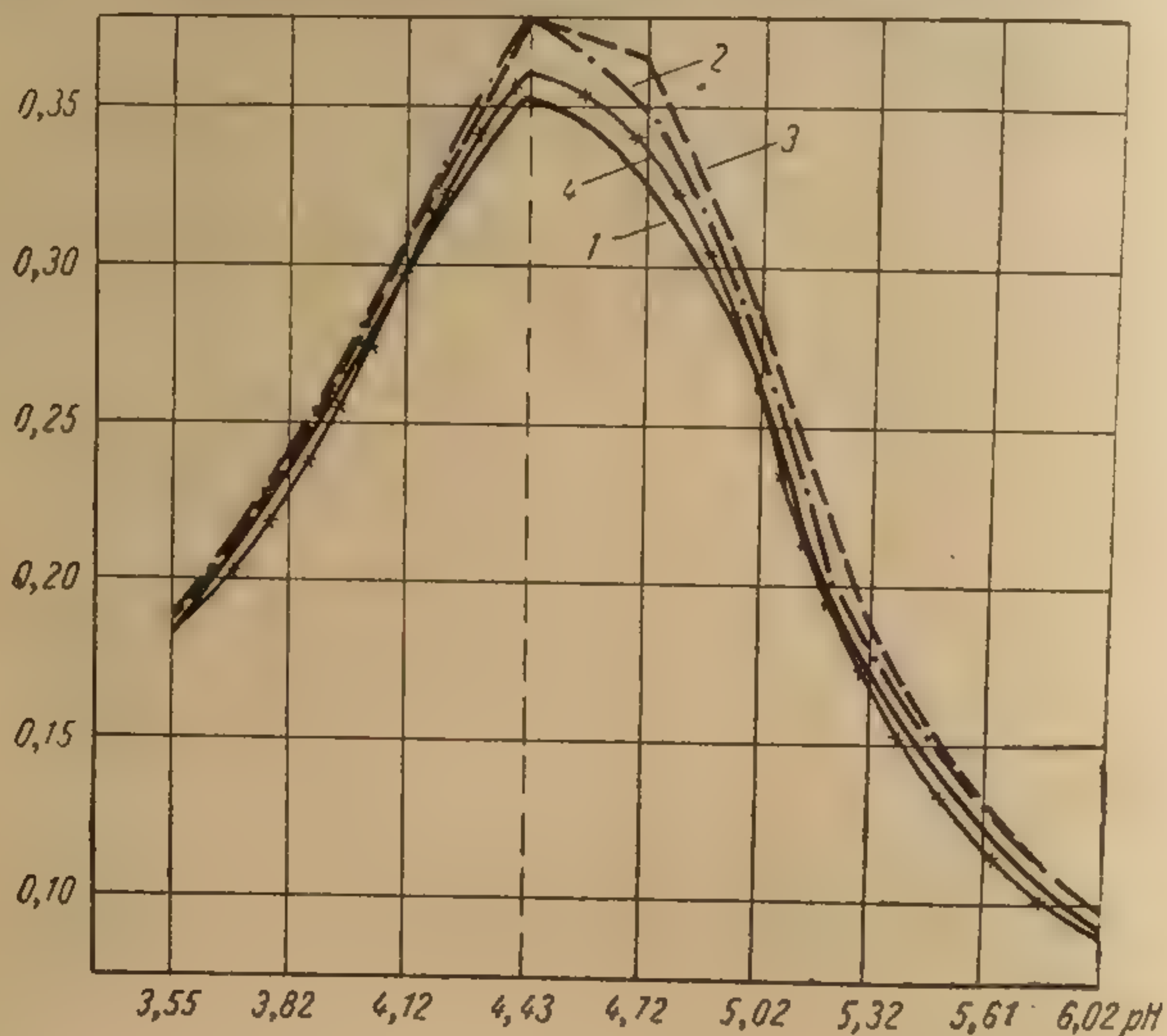


Рис. 24. ИЭТ и растворимость белков, извлеченных из головного мозга крыс при действии эфира.

1 — контроль; 2 — через 40 мин наркоза; 3 — через 2 ч наркоза; 4 — после пробуждения.

По вертикали — величина светорассеивания (Е), по горизонтали — значение рН.

большей дозой мединала (0,40 мг/г), снижают спиртовое число белковых экстрактов по сравнению с контрольными показателями. При действии барбамила, а также меньших доз мединала (0,24 мг/г) и снотворных доз уретана (1,20 мг/г) спиртовое число сохраняется почти на уровне исходных величин.

Соответственно изменяется КД (коэффициент дегидратации), т. е. отношение спиртового числа негретого экстракта к спиртовому числу гретого. КД увеличивается при эфирном наркозе, особенно при более длительном (с 21,8 в контроле до 38,8 при 2-часовом эфирном наркозе); КД возрастает также при уретановом наркозе (с 24,7 до 36,8 при 2-часовом и до 38,2 при 4-часовом), КД увеличивается с 26,5 в контроле до 34,3 при 2-часовом и до 40,8 при

4-часовом мединаловом сне, вызванном большей дозой мединала (0,40 мг/г).

Во время барбамилового, уретанового и мединалового сна, вызванного малыми дозами наркотиков, КД, как и спиртовое число белковых экстрактов, остается в пределах нормы.

При пробуждении животных от 40-минутного эфирного наркоза спиртовое число лишь незначительно увеличивается, оставаясь все же на низком уровне, а при выходе из барбамилового сна показате-

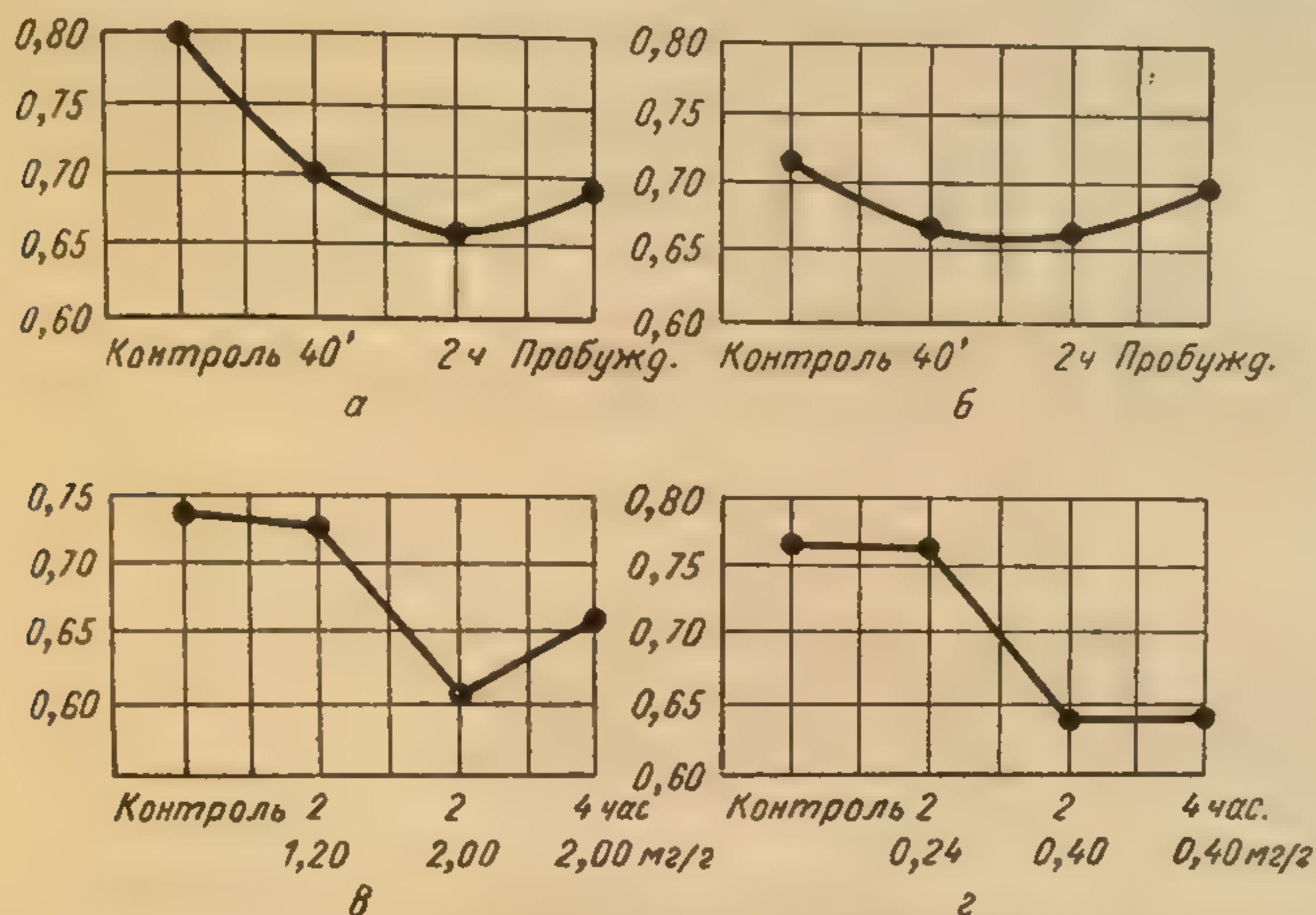


Рис. 25. Спиртовое число белковых экстрактов, полученных из головного мозга крыс при воздействии эфира (а), барбамила (б), уретана (в) и мединала (г).

По вертикали — количество спирта в мл; по горизонтали: а, б — время действия; в, г — время действия и концентрация фармакологических средств.

тели спиртового числа достигают контрольных величин. Следовательно, при наркозе снижается спиртовое число и повышается коэффициент дегидратации, что также указывает на снижение заряда и растворимости белков мозга наркотизированных животных.

ВЯЗКОСТЬ КОЛЛОИДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ НАРКОЗЕ

Вязкость, или внутреннее трение молекул при их передвижении, является чувствительным индикатором изменений в состоянии коллоидных веществ живых организмов. Удельная вязкость может изменяться от многих условий и служит показателем физико-химических, биологических и функциональных изменений белков в организме. Изменению вязкости цитоплазмы под влиянием нар-

котиков посвящен ряд работ, из которых вытекает, что вязкость протоплазмы под влиянием небольших концентраций наркотиков уменьшается, а при действии больших концентраций она возрастает, причем до известных пределов обратимо (Weber, 1954). Weber пришел к заключению, что уменьшению вязкости соответствует стадия возбуждения, а увеличению — наркотическое угнетение. Возрастание вязкости при раздражении нерва сериями электрических импульсов отметили в своих работах Г. М. Франк и др. (1954), а также Г. М. Франк (1958). В первую фазу они наблюдали кратковременное снижение вязкости, которое сменялось ее повышением спустя некоторое время, когда, по-видимому, наступал тормозной эффект. К 1958 г. нам не встретились работы, касающиеся изменения вязкости коллоидов головного мозга в связи с состояниями возбуждения и торможения, вызванными фармакологическими средствами, что и послужило поводом к такого рода исследованиям.

Результаты этих экспериментов (В. Ф. Дунаева, 1961; В. Ф. Дунаева и Е. Ф. Иваненко, 1962; Е. Ф. Иваненко и В. Ф. Дунаева, 1963 а, б), представленные на рис. 26, свидетельствуют о том, что величины относительной вязкости белковых экстрактов, полученных из головного мозга крыс во время эфирного наркоза, имеют несколько большую величину по сравнению с исходным уровнем. В большей мере эта тенденция проявляется при 2-часовом, чем при 40-минутном эфирном наркозе.

После пробуждения крыс от 40-минутного эфирного наркоза относительная вязкость белков мозга большинства животных падает. Во время 40-минутного барбитурового (0,10 мг/г) сна вязкость почти не изменяется, а при 2-часовом барбитуровом сне наблюдается незначительное, но достоверное увеличение вязкости коллоидов головного мозга, которое вновь сменяется снижением при пробуждении животных от 5—7 часового барбитурового сна. Относительная вязкость белков, полученных из мозга крыс в период 2-часового уретанового сна (1,20 мг/г), не изменяется, а во время 2- и 4-часового уретанового наркоза (2,00 мг/г) незначительно, но достоверно возрастает.

Резюмируя данные, касающиеся физико-химических свойств белков мозга при наркозе, следует указать на то, что во время торможения, вызванного такими медикаментозными средствами, как эфир, барбитур, уретан и мединал, в головном мозгу у крыс и мышей изменяются физико-химические свойства коллоидов в сторону увеличения сорбционной способности, коэффициента тепловой дегидратации, вязкости и накопления сульфгидрильных групп (не за счет восстановленного глутатиона), а также в направлении снижения степени набухания, растворимости белков в ИЭЗ и уменьшения спиртового числа белковых извлечений.

Полученные нами данные частично нашли подтверждение в работах других авторов. Так, обнаруженные нами изменения сорбционных свойств тканей головного мозга при эфирном и уретано-

вом наркозе полностью совпадают с результатами опытов С. В. Левина (1956), сдвиги в набухании коллоидов головного мозга в условиях эфирного наркоза — с данными О. С. Манойловой и Н. Д. Бакулина (1955). В согласии с нашими данными по вязкости стоят результаты исследований Г. М. Франка (1958), из которых вытекает, что кратковременное снижение вязкости кол-

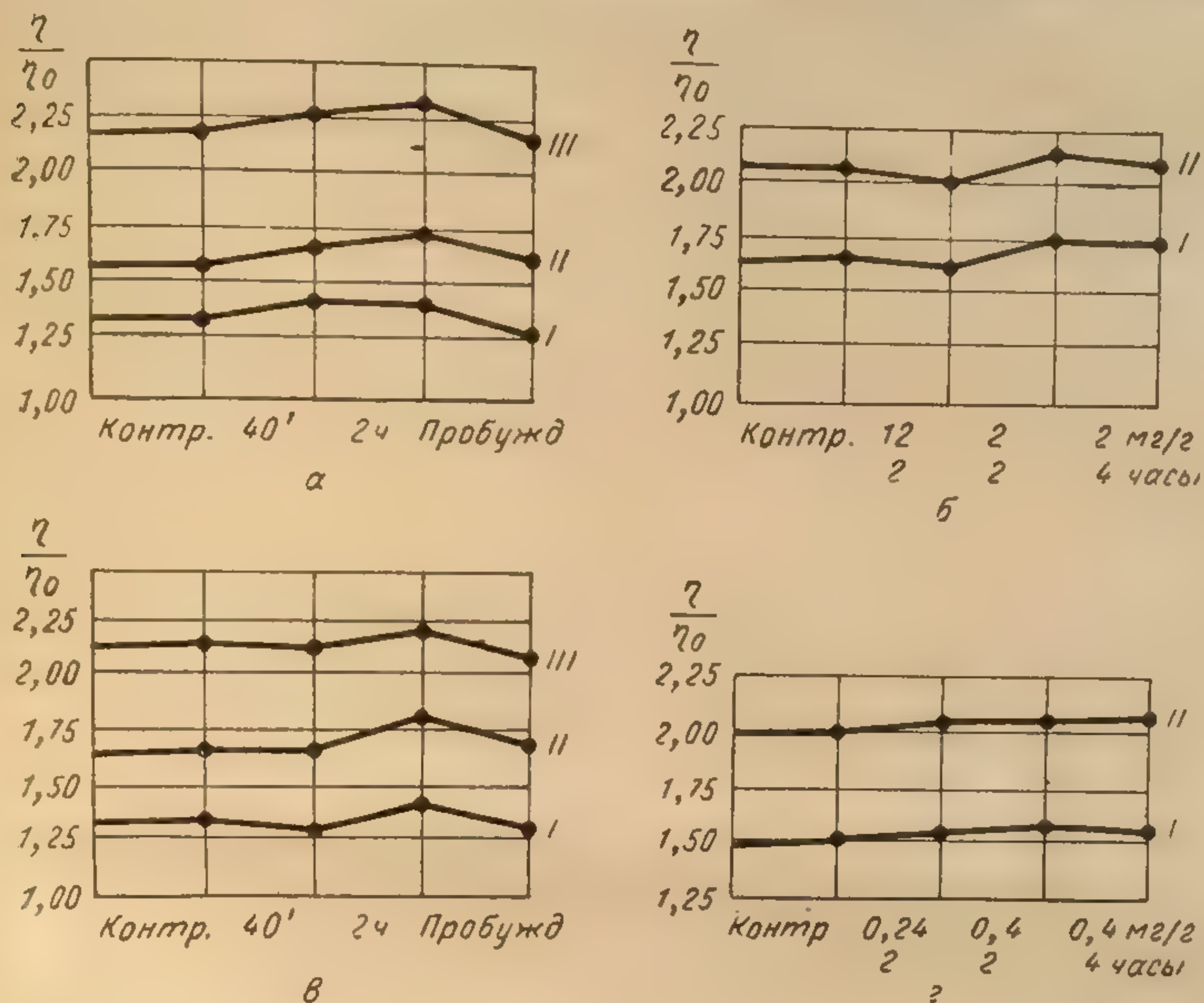


Рис. 26. Влияние эфира (а), барбитала (б), уретана (в) и медаинала (г) на относительную вязкость белковых экстрактов, полученных из головного мозга крыс.

Содержание белка: I — 4,5 мг; II — 7,0 мг; III — 11,0 мг. По вертикали — вязкость в сантипуазах (η); по горизонтали: а, б — время действия; в, г — время действия и концентрация фармакологических средств.

лоидов нерва во время раздражения сменяется ее увеличением, развивающимся в значительной мере, когда наступает тормозной эффект.

Особенностью наших исследований явилось то, что в головном мозгу при одинаковых условиях исследовались несколько показателей физико-химических свойств коллоидов и прослежена зависимость этих свойств от концентрации и сроков воздействия различных фармакологических средств. В этом направлении удалось выявить, что при удлинении сроков действия эфира, барбитала, уретана и медаинала, а также с повышением концентраций послед-

них чаще всего усиливаются перечисленные сдвиги коллоидов головного мозга, но не все показатели физико-химических свойств возрастают с увеличением концентрации и сроков действия медикаментозных средств. Так, при 2-часовом эфирном наркозе и увеличении спиртового числа, КД, растворимости белков в ИЭЗ и вязкости коллоидов становятся более значительными, чем при 40-минутном эфирном наркозе, а количество сульфгидрильных групп белков мозга не увеличивается. Далее, если увеличение концентрации уретана до наркотической дозы делает более существенными почти все указанные физико-химические сдвиги коллоидов мозга, то повышенная доза мединала (от 0,24 до 0,40 г/кг) усиливает эффект в отношении вязкости, спиртового числа и КД и почти не изменяет количество сульфгидрильных групп, степень растворимости белков в ИЭЗ. Таким образом, физико-химические сдвиги коллоидов головного мозга меняются в зависимости от концентрации и сроков действия медикаментозных средств, вызывающих торможение, но не все физико-химические свойства меняются однотипно и не беспредельно увеличение как дозы, так и длительности действия примененных в настоящей работе фармакологических средств приводят к усилению эффекта. Эти выводы согласуются с результатами исследований Н. А. Крамовой (1958), в которых отмечено, что увеличение концентрации и сроков действия снотворных веществ часто вызывает не усиление, а ослабление развившегося тормозного процесса.

Если сравнить между собою различные фармакологические средства, вызывающие тормозное состояние, то оказывается, что эфир и уретан в наркотической дозе вызывают более значительные изменения, чем снотворные вещества (барбамил, мединал, а также уретан в малой концентрации). Так, например, если 40-минутный эфирный наркоз повышает величину сорбции нервной ткани в 4 раза, то остальные вещества за тот же срок действия изменяют этот показатель лишь в 2—2½ раза. Кроме того, при эфирном и уретановом наркозах происходит наибольшее по сравнению с другими воздействиями увеличение количества сульфгидрильных групп. С другой стороны, при эфирном наркозе набухание коллоидов и количество воды в них снижаются в мозгу более существенно, чем при уретановом и мединаловом снотворении той же длительности (40—60 мин). Далее, при 2-часовом эфирном и уретановом наркозе происходит явное снижение растворимости белков в ИЭЗ и известное уменьшение спиртового числа, а также повышение вязкости коллоидов головного мозга, а за тот же срок сна, вызванного барбамилом и мединалом, перечисленные показатели изменяются менее существенно, хотя и в том же направлении. Следовательно, в действии различных фармакологических средств имеются как общие, так и отличительные черты.

Если сопоставить влияние наркотических и снотворных веществ на одни и те же физико-химические показатели в различные фазы наркотического действия, то оказывается, что сорбционная актив-

ность нервной ткани достигает максимума через 40 мин после действия эфира, барбамила, уретана и минала. В начальную фазу (через 4—7 мин действия) указанные свойства белков мозга значительно менее выражены. После пробуждения животных от эфирного наркоза способность ткани мозга связывать краситель близка к величинам, характерным для фазы возбуждения, а при пробуждении мышей от многочасового барбитурового, уретанового, миналового сна сорбционная активность нервной ткани не изменяется или даже несколько снижается по сравнению с «нормой».

Содержание сульфгидрильных групп в суммарных белках мозга в первую фазу воздействия эфира почти не меняется, а от барбамила даже снижается по сравнению с контролем. При пробуждении от эфирного наркоза и от барбитурового сна количество этих групп остается в обоих случаях почти таким же, как в «норме», а при совместном их действии количество сульфгидрильных групп повышается. Фазовость отмечена и для остальных показателей.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СДВИГИ КОЛЛОИДОВ МОЗГА ПРИ ВОЗБУЖДЕНИИ

В целях сравнения исследовали показатели физико-химических свойств белков мозга при возбуждении, вызванном судорожными дозами камфоры (Е. Ф. Иваненко и В. Ф. Дунаева, 1964 а). Полученные нами данные, представленные в табл. 9, свидетельствуют о том, что во время судорог сорбционные свойства тканей головного мозга незначительно повышаются по сравнению с исходным уровнем. В среднем во время первого приступа судорог сорбционная активность тканей головного мозга увеличилась на $+7,7 \pm 2,5\%$ и в момент второго приступа — на $+10,5 \pm 3,2\%$.

ТАБЛИЦА 9

Влияние камфоры (0,24 мг/г) на сорбционные свойства ткани
головного мозга
(краситель — нейтральный красный)

Время взятия ткани для исследования	Количество опытов	Повышение (+) или понижение (—) концентрации красителя в ткани мозга в процентах от контроля	
		средняя арифметическая величина (M)	средняя квадратичная ошибка (m)
Первый приступ судорог	21	+7,7	$\pm 2,52$
Второй » »	17	+10,5	$\pm 3,28$

Результаты одновременных исследований SH-групп в суммарных белках головного мозга и SH-групп восстановленного глутатиона показали повышение, по сравнению с контролем, количества сульфгидрильных групп в белках мозга подопытных мышей при первом приступе судорог на $+22,16 \text{ мг}\%$ и при втором — на $+20,15 \text{ мг}\%$, в основном за счет SH-глутатиона. Следовательно, судорожные дозы камфоры мало влияют на изменение количества SH-групп в белках головного мозга белых мышей.

Для решения вопроса о степени гидрофильности белков головного мозга определялось набухание коллоидов и количество воды в мозгу, а также исследовались такие свойства, как растворимость белков в изоэлектрической зоне, спиртовое число и коэффициент дегидратации (КД) белковых экстрактов, полученных из мозга крыс при действии камфоры. Оказалось, что во время обоих приступов судорог увеличивалась величина набухания коллоидов головного мозга белых мышей и соответственно повышалось количество воды в мозгу. Судя по величине светорассеивания, растворимость в изоэлектрической зоне (рН 4,43—4,72) белков, полученных из головного мозга белых крыс в момент первого и второго приступов судорог, вызванных камфорой, почти не изменялась, по сравнению с исходными показателями. Лишь при рН 4,72 во время первых судорог наблюдалось незначительное, но достоверное увеличение показателя светорассеивания (Е). Таким образом, растворимость в ИЭЗ белков, экстрагированных из головного мозга в период судорог, в основном оставалась такой, как в контрольных опытах, или наблюдалась лишь тенденция к незначительному снижению.

Кроме того, отмечено, что оба приступа судорог не изменяют, по сравнению с исходными величинами, спиртовое число как негетого, так и гетого белковых экстрактов. Разница между контрольными и опытными данными оказалась несущественной и статистически недостоверной. КД в опытах был почти таким, как в норме (наметилась тенденция к снижению). Следовательно, во время судорог, вызванных камфорой, гидрофильность коллоидов головного мозга не только не снизилась, а даже несколько увеличилась в сравнении с бодрствующим состоянием животного. Относительная вязкость белковых экстрактов, полученных из головного мозга белых крыс, наибольшей величины в норме достигала при содержании белка $11,0 \text{ мг}$ в 1 мл . При всех исследованных нами концентрациях белка величина относительной вязкости белков мозга при введении животным судорожных доз камфоры оставалась такой же, как в контроле.

На основании этого можно заключить, что при возбуждении, вызванном камфорой, в головном мозгу происходит незначительное увеличение сорбционной способности нервной ткани и имеется тенденция к повышению содержания сульфгидрильных групп, достоверному возрастанию набухания коллоидов и увеличению количества воды в мозгу. При этих же условиях отсутствуют изме-

нения степени растворимости в ИЭЗ белков, спиртового числа, КД и вязкости.

Полученные нами изменения физико-химических свойств белков головного мозга при возбуждении согласуются с данными Г. Я. Городисской и Л. Д. Карлик (1941), указавших на увеличение количества воды в тканях мозга при судорогах от камфоры, а также с указаниями О. С. Манойловой и Н. Д. Бакулина (1955), отметивших те же сдвиги при судорогах от кордиазола, и К. И. Погодаева и И. Я. Мехедовой (1957), обнаруживших увеличение степени набухания тканей мозга при электросудорожных приступах. Fischer и Leman (1959) также показали, что возбужденные клетки головного мозга (при пикротоксиновых судорогах) обладают большим сродством к красителям, чем клетки в состоянии покоя. В исследованиях Унгара (1959) отмечено при электрическом раздражении седалищного или зрительного нервов лишь незначительное увеличение количества SH-групп в экстрактах, полученных из коры большого мозга, что также соответствует результатам наших опытов. С другой стороны, на других объектах нервной ткани (седалищный нерв лягушки) обнаружено медленное увеличение вязкости при электрическом воздействии (Г. М. Франк и сотр., 1954; Г. М. Франк, 1958) и выявлено уменьшение прозрачности нервов при их раздражении, что свидетельствует о снижении степени дисперсности коллоидов протоплазмы (Hill a. oth., 1958; Tobias a. Solomon, 1950; Р. Г. Людковская и Г. М. Франк, 1952; Г. М. Франк, 1958).

В наших исследованиях не обнаружено существенных изменений вязкости и степени дисперсности белков, извлеченных из головного мозга во время приступов судорог от камфоры. Отмеченную противоречивость результатов можно, очевидно, объяснить тем, что исследования проводились на разных объектах (седалищный нерв лягушки, аксоплазма безмякотного нерва и пр.) с использованием иного раздражителя (электрический ток). К тому же в опытах Г. М. Франка (1958) кратковременное снижение вязкости в начальный период раздражения сменялось ее увеличением впоследствии, когда, по-видимому, наступало торможение.

Если сопоставить отмеченные сдвиги белков в мозгу при возбуждении и торможении, можно отметить следующее. При возбуждении и в первые несколько минут действия наркоза, когда наступает фаза преднаркотического возбуждения, отмечается сходный характер изменений физико-химических свойств белков головного мозга, а именно в обоих случаях происходит незначительное увеличение сорбционных свойств и количества SH-групп, отсутствуют изменения в степени растворимости белков в ИЭЗ, спиртового числа, КД и вязкости, а также имеет место достоверное возрастание набухания коллоидов мозга и количества воды в них.

При наркозе и сне, вызванных различными средствами, значительнее, чем при возбуждении, повышается сорбционная способность ткани, вязкость белков мозга и содержание в них SH-групп,

падает набухание коллоидов мозга и количество воды в нем, уменьшается растворимость белков в ИЭЗ и спиртовое число. Иными словами, изученные нами физико-химические сдвиги белков головного мозга при возбуждении и торможении, вызванные фармакологическими средствами, различны по величине (содержание SH-групп, спиртовое число, вязкость), а иногда имеют противоположную направленность (степень набухания и содержание воды в ткани головного мозга). В основном лишь сорбционная активность ткани головного мозга, как известно, позволяющая отметить самые начальные денатурационные изменения в белках, возрастает как при возбуждении, так и при торможении, но в меньшей степени в первом случае, чем во втором.

Отмеченные в мозгу при наркозе физико-химические сдвиги коллоидов характеризуют обратимоденатурационные изменения белков. Такое состояние белков содействует наступлению в этих условиях ионного перераспределения между нервной клеткой и омывающей жидкостью (В. Р. Сорока, 1959), изменению активности ферментов в сторону усиленного ресинтеза углеводов в мозгу (Е. Ф. Иваненко, 1953) и другим изменениям в обмене веществ, характеризующим тормозное состояние нервной системы. Подобно метаболизму, охарактеризованному во второй части книги, физико-химические сдвиги коллоидов мозга носят фазовый характер и зависят от дозы и длительности действия фармакологических средств, вызывающих торможение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мозг в нормальном состоянии интенсивно задерживает глюкозу из притекающей крови. При этом сахар усиленно потребляется мозгом и мышцами не в силу высокой концентрации его в крови, а в связи с усилением ферментативных процессов, участвующих в превращении сахара (В. П. Комиссаренко, 1953).

Стойкое сохранение уровня углеводов (как гликогена, так и сахара) в мозгу, интенсивный захват мозгом из крови сахара, особая чувствительность мозга к недостатку углеводов являются факторами приспособительного значения, обеспечивающими нормальное течение процессов в ЦНС, особенно при изменении условий внутренней среды организма. Повышенная нервная деятельность требует усиленной утилизации углеводов нервной тканью. Прекращение гликолитических процессов в мозгу с помощью моноиодацетата, либо угнетение последующего окислительного преобразования продуктов расщепления глюкозы сопровождаются отсутствием у животного реакций на электрическое раздражение. Объяснить такую зависимость можно тем, что в результате катаболизма углеводов, особенно окислительного характера, освобождается функционально важная энергия и появляются метаболиты, необходимые для синтеза АХ и других соединений, обеспечивающих функциональную активность мозга.

В хронических опытах, в основном на собаках, с помощью анализа притекающей к мозгу и оттекающей от него крови было показано, что в норме мозг значительно задерживает глюкозу и выделяет в кровь некоторые промежуточные продукты распада углеводов, в частности пировиноградную и молочную кислоты (Е. Ф. Иваненко, А. О. Войнар, 1942а). При возбуждении, наряду с возросшей скоростью кровотока, мозг интенсивнее, чем в норме, улавливает из крови глюкозу (Г. С. Хачатрян, 1967).

В ткани мозга при возбуждении накапливаются лактат, пируват, аспартат и снижается уровень гликогена, глюкозы и АТФ. При этом усиливается активность гексокиназы, ферментов пентозного цикла, расщепляющая способность α -глюканфосфорилазы, возрастает потребление кислорода, стимулируются ферменты реакций ЦТК и т. п. Снижение наряду с этим количества свободного гликогена и синтезирующей способности α -глюканфосфорилазы послужило основанием к заключению о преобладании процессов

распада углеводов над их ресинтезом в мозгу при возбуждении. В этих условиях используются углеводы в энергетических целях стимулируются процессы образования АТФ, но еще более значительно усиливается распад этого макроэрга, в силу чего содержание АТФ в мозгу во время активной деятельности нервной системы снижается. Экспериментально установлено, что в состоянии возбуждения тратятся как углеводы, так и АТФ (П. Ф. Минаев и Т. П. Курохтина, 1949), а при отдыхе восстанавливаются запасы этих важнейших для энергетических и пластических целей веществ, столь ценных для нормального функционирования головного мозга. О таком направлении обмена углеводов мозга при наркозе свидетельствуют многие факты. Так, под влиянием различных наркотических средств, действующих преимущественно на кору (эфир, хлороформ, морфин, хлоралгидрат, закись азота и др.) и вызывающих наркотическое торможение, в крови повышается содержание сахара, молочной и пировиноградной кислот и падает количество гликогена.

При этом, несмотря на сниженную скорость кровотока и на гипергликемию, головной мозг меньше удерживает сахара из притекающей крови, а выделение пировиноградной и молочной кислот, имеющее место в норме, сменяется при наркозе их усиленным потреблением. При гексеналовом и других видах барбитуратного наркоза преимущественно подкоркового действия происходят аналогичные сдвиги углеводов с той лишь разницей, что проявляются они в данном случае в меньшей степени, чем при действии эфира (Е. Ф. Иваненко, 1953, 1954).

При различных формах торможения, несмотря на сниженное потребление сахара мозгом, в мозгу наблюдается нарастание эндогенной глюкозы и даже иногда выделение ее в оттекающую кровь (Г. С. Хачатрян, 1967). Пировиноградная и молочная кислоты при этом удерживаются мозгом из крови, однако в самой ткани их количество не только не возрастает, а даже снижается по сравнению с нормой. Такие сдвиги в углеводном обмене мозга при наркозе сопровождаются падением активности гексокиназы, различных дегидрогеназ (кроме лактат- и сукцинатдегидрогеназы), а также многих ферментов, участвующих в окислении глюкозы через пентозный цикл, ЦТК и т. п. Поскольку при этих условиях снижается также освобождение CO_2 , можно заключить, что при торможении в мозгу снижено окислительное превращение глюкозы, пирувата и лактата до конечных продуктов.

Тот факт, что все виды торможения сопровождаются значительным накоплением в мозгу гликогена и эндогенной глюкозы на фоне исчезновения лактата и пирувата, позволили нам высказать предположение о преобладании в мозгу при наркозе ресинтеза углеводов над их распадом и о возможности усиленного превращения неуглеводных веществ в углеводы нервной ткани (Е. Ф. Иваненко и А. О. Войнар, 1942а, б). В дальнейшем на основании результатов собственных исследований, а также данных, полученных

другими учеными, мы убедились в том, что при различных видах торможения в мозгу снижены энергетические траты и усилен синтез соединений, включающих запасы энергии, поэтому такие энергетически ценные вещества, как АТФ, гликоген и т. п., сберегаются в нервной ткани. Приведем некоторые доказательства справедливости такого заключения.

Убеждают в этом прежде всего данные об активности ферментов, катализирующих синтез полисахаридов в мозгу при наркозе.

Г. С. Хачатрян (1967) в весьма доказательных исследованиях показал, что при корковом условном торможении в мозгу повышается синтетическая активность α -глюканфосфорилазы. Еще раньше экспериментально было показано (Б. И. Хайкина, 1954; Е. Ф. Иваненко, 1954), что при действии всех видов использованных наркотических средств (эфир, гексенал, барбитал, мединал и др.) усиливается активность ферментов, участвующих в синтезе полисахаридов в головном мозгу белых мышей, крыс, кроликов. При этом, как выяснилось, повышен фосфорилазный, а не фосфатазный катализ (Е. Ф. Иваненко, 1954).

Значительно возросшая в мозгу активность ферментов в направлении ресинтеза углеводов нами была выявлена также в опытах на кроликах, когда исследования производились до и после наркоза на одном и том же животном. В этом случае ставился контроль на влияние травмы, производимой по ходу эксперимента. Оказалось, что травма угнетает активность синтезирующей фосфорилазы мозга, а наркоз, несмотря на такое действие травмы, повышает активность этих ферментов.

Более значительная стимуляция ресинтеза углеводов мозга прослежена через 60 мин после начала наркоза и менее существенная в интервале от 5 до 20 мин.

Наркоз, продолжающийся несколько часов, приводит к некоторому снижению активности ферментов, если ее сравнивать с максимальным подъемом. Однако в условиях прерывистой дачи наркотических средств даже при большой длительности наркоза активность ферментов становится выше, чем при оптимальном непрерывном действии наркоза. Этот факт может представить известный интерес для клиницистов, лечащих больных длительно прерывистым сном.

При исследовании активности ферментов, участвующих в синтезе полисахаридов головного мозга при наркозе на фоне усиленного возбуждения, вызванного камфорой, было отмечено, что камфора сама по себе снижает активность этих ферментов, а наркоз, снимая возбуждение, обычно вызываемое камфорой, повышает ферментативную активность до того уровня, который наблюдался при действии наркотических средств без сочетания с камфорой (Е. Ф. Иваненко, 1953, 1954).

Обнаружено также, что глюкоза, введенная в организм животного перед дачей наркоза, как бы стимулирует активность ферментов.

тов, участвующих в синтезе полисахаридов в нервной ткани. Таким образом, результаты этих исследований свидетельствуют о том, что при наркозе в головном мозгу создаются условия, благоприятные для усиления ресинтеза углеводов.

Естественно было заинтересоваться вопросом об источниках и путях ресинтеза гликогена в мозгу при наркозе.

Анализ существующих схем возможного синтеза этого полисахарида в скелетных мышцах, сердце и других тканях показывал, что этот синтез может осуществляться как за счет гексозных единиц через гексозофосфат, так и за счет неуглеводных продуктов в реакциях глюконеогенеза.

В мозгу ресинтез гликогена также протекает двояким путем. Один из них требует глюкозы, потребление которой мозгом хоть и снижено при наркозе, но все же имеет место.

Особое место в мозгу при этих условиях занимает образование гликогена из неуглеводных продуктов, таких, как лактат, пировиноградная кислота и другие члены ЦТК, аминокислоты, липиды и т. п. в реакциях глюконеогенеза.

Убедительные опыты с применением меченых субстратов показали наличие в нервной ткани обоих путей ресинтеза углеводов. В случае использования в глюконеогенезе лактата последний прежде всего под влиянием лактатдегидрогеназы превращается в пировиноградную кислоту, а она, фиксируя угольную кислоту в гидратной форме, образует ЩУК, которая путем дальнейших преобразований продуцирует фосфоэналпировиноградную кислоту (ФЭП). Другие соединения, включающиеся в глюконеогенез, также образуют ФЭП — важное звено в цепи реакций синтеза углеводов из неуглеводных продуктов. Поэтому в качестве убедительного доказательства стимуляции ресинтеза гликогена в мозгу при наркозе из ранее перечисленных соединений явились наши исследования, направленные на выявление количества ФЭП в мозгу в разные сроки действия наркотических средств, а также на определение активности карбоангидразы (КА) в нервной ткани при тех же условиях.

Повышение активности КА по реакции гидратации обычно связывается с усилением окислительных процессов, когда в тканях накапливается большое количество угольного ангидрида. При наркозе окислительные процессы и количество выделяющегося мозгом угольного ангидрида снижены, и несмотря на это в нервной ткани активность КА по реакции гидратации повышена по сравнению с контролем.

Углеводная нагрузка при наркозе стимулирует активность КА в то время, как в норме введенные углеводы оказывают противоположное действие. Повышение активности КА в мозгу при наркозе можно расценить как косвенное доказательство того, что при торможении повышены ресинтетические процессы, связанные с фиксацией CO_2 пировиноградной кислотой. Основанием для такого заключения является то обстоятельство, что CO_2 фиксируется

пируватом в гидратной форме, в образовании которой принимает участие фермент карбоангидраза.

Прямым свидетельством усиления ресинтеза углеводов при наркозе можно считать результаты опытов с определением ФЭП в мозгу при этих условиях. Исследования ФЭП в головном мозгу белых мышей и кроликов, проведенные нами как на целостном организме, так и на модельных опытах, показали, что в нервной ткани без влияния наркоза не обнаруживается ФЭП. Очевидно, в обычных условиях ФЭП быстро переходит в следующие этап превращений, не накапливаясь в определяемых количествах.

При наркозе, наряду со снижением неорганического фосфора, происходит накопление ФЭП — основного промежуточного звена в общей цепи реакций глюконеогенеза. Причем кратковременный наркоз, длящийся не более 10 мин, производит еле заметные сдвиги в содержании ФЭП, а более длительный наркоз значительно увеличивает количество ФЭП в нервной ткани животного организма. ЩУК является предшественником ФЭП в реакциях глюконеогенеза и обязательным членом ЦТК, поэтому существует обратная зависимость между скоростью протекания ЦТК и образованием ФЭП из ЩУК (В. С. Ильин, 1964).

Процессы энергообеспечения, в которых участвует ЩУК, усилены при возбуждении и угнетены при торможении, поэтому при наркозе ЩУК в меньшей мере включается в ЦТК, а используется мозгом в глюконеогенезе.

Субстратов для глюконеогенеза, а следовательно, для образования ФЭП много. Среди них особенно важными являются пируват, лактат, янтарная и другие дикарбоновые кислоты, аминокислоты и т. п. вещества. Тот факт, что при наркозе на фоне сниженной общей дегидрогеназной активности в нервной ткани остаются активными лактат- и сукцинатдегидрогеназы, свидетельствует об использовании мозгом при наркозе пирувата, молочной и янтарной кислот для биосинтеза глюкозы и гликогена. Такое заключение подтверждается тем, что при торможении снижается удержание мозгом глюкозы из крови и в то же время накапливается в нервной ткани эндогенная глюкоза, наряду с падением содержания лактата и пирувата (Е. В. Иваненко и А. О. Войнар, 1942 а, б; Г. С. Хачатрян, 1967, и др.). Экспериментальные данные Г. С. Хачатряна (1967) позволили автору считать, что при корковом торможении усиливаются реакции превращения лактата и пирувата в углеводы через модифицированный шунт дикарбоновых кислот (глюконеогенез).

Янтарная кислота любого происхождения в организме животных и человека способна превратиться в лактат и пируват (Arnold a. oth. 1958), отсюда понятны результаты опытов с изотопами, в которых убедительно показана возможность превращения в животных тканях радиоактивного сукцината в гликоген (Beloff-Chain, 1955; Beloff-Chain a. oth., 1959, Корнберг, 1964, и др.).

Раз сукцинат является субстратом для синтеза гликогена в реакциях глюконеогенеза, легко представить, что в этих процессах используются другие дикарбоновые кислоты (фумаровая, яблочная), а также вещества, способные явиться источником их образования. Учитывая тот факт, что при корковом торможении снижается в мозгу содержание галактолипидов, Г. С. Хачатрян (1967) делает вывод также и об их участии в синтезе глюкозы и гликогена.

Важным субстратом в реакциях глюконеогенеза мозга при наркозе являются белки и аминокислоты. При наркозе в крови снижается количество альбуминов и накапливаются глюкогенные аминокислоты, как за счет альбуминов крови, так и в результате поступления аминокислот из печени, мышц и т. п. Из крови эти аминокислоты задерживаются мозгом, в котором оказывается повышенной активностью ферментов, участвующих в дезаминировании аминокислот. Процесс дезаминирования сопровождается образованием безазотистых субстратов для глюконеогенеза и накоплением глутамина и мочевины — продуктов обезвреживания аммиака.

Как правило, в данных условиях в нервной ткани сохраняется включение аминокислот в белки, но возрастает также и утилизация глюкогенных аминокислот в процессе глюконеогенеза. В связи с этим усилена активность аминотрансфераз, освобождающих из аминокислот мозга безазотистые остатки, способные преобразоваться в углеводы. В это же самое время в нервной ткани заторможено действие ферментов, участвующих в аминировании и других превращениях таких субстратов глюконеогенеза, как пируват, ЦУК и т. п., которые тем самым сберегаются для синтеза углеводов.

Исходя из того, что при торможении в мозгу имеет место накопление эндогенной глюкозы, сопровождающееся падением содержания не только лактата и пирувата, но и аспартата, Г. С. Хачатрян (1967), естественно, предусматривает возможность использования в этих условиях аспартата и других аминокислот для синтеза углеводов через модифицированный шунт дикарбоновых кислот. При участии аспартата в обмене аммиака, в реакциях реаминирования дезамино-НАД, в образовании аммиака из нуклеотидов, в процессах синтеза мочевины и т. д. из аспарагиновой кислоты образуется фумаровая, способная включиться в глюконеогенез.

Накопленные факты позволяют понять, что при наркозе обмен аминокислот переключается на восстановление в нервной ткани запасов углеводов, истраченных во время деятельности. С этим согласуется обнаруженное Johnston (1968) депрессантное действие шести аминокислот, среди которых наибольший эффект отмечен для глицина.

Нами убедительно показана возможность интенсивного включения метки от ^{14}C -глицина в глюкозу и гликоген мозга и печени (Е. Ф. Иваненко и др., 1967, 1968) и предполагается усиление

этого процесса в условиях наркоза. Одним из важнейших условий, обеспечивающих участие аминокислот в глюконеогенезе, является достаточное количество и активность гормонов коры надпочечников. Глюкокортикоиды оказывают такое влияние через ферменты, участвующие в превращении аминокислот в кетокислоты и далее в углеводы. Индуцирующая способность этих гормонов показана для таких ферментов, как триптофанпирролаза, сениаминотрансферазы и др. (Yshikawa a. oth., 1965), а также для пируваткарбоксилазы, фосфоэнолпируваткарбоксилазы и т. п. (Fonyo, Bessman, 1966). Гидрокортизон (ГК), являясь одним из самых активных глюкокортикоидов, стимулирует превращение аминокислот в углеводы, резко ускоряя синтез ферментов глюконеогенеза (Schrago a. oth., 1963; В. С. Ильин и М. С. Усатенко, 1965, М. С. Усатенко, 1969, и др.). Очевидно, поэтому ГК значительно стимулирует в печени и в нервной ткани превращение ^{14}C -глицина в глюкозу и гликоген (Е. Ф. Иваненко и М. Н. Яковлева, 1967; Е. Ф. Иваненко и др., 1968) на фоне повышенной удельной активности серина и сниженной радиоактивности глутамата и в еще большей степени аспартата, расходуемых в глюконеогенезе (Е. Ф. Иваненко и др., 1968; Г. К. Ходжайова, 1968).

Л. С. Черкасова (1968) подчеркнула, что при адреналэктомии в субклеточных фракциях больших полушарий головного мозга снижается активность аламин- и аспартаминотрансфераз, осуществляющих перенос аминокрупп от глюкогенных аминокислот. Эти работы также свидетельствуют о положительном значении глюкокортикоидов для процесса использования аминокислот в глюконеогенезе.

При наркозе в организме животных повышены синтез и активность глюкокортикоидов (Zaki, 1967; Г. Е. Батрак с сотр., 1968, и мн. др.). На людях также прослежено снижение холестерина крови при наркозе (смесь закиси азота с галотаном, гексобарбитал и др.) и увеличение степени его использования надпочечниками при образовании глюкокортикоидов (Olthoff a. oth., 1968). Эти данные свидетельствуют о том, что при наркозе в организме создаются условия, благоприятные для использования мозгом аминокислот в синтезе глюкозы и гликогена. Даже весьма сокращенный перечень фактов свидетельствует об усилении ресинтеза углеводов в мозгу при наркозе путем глюконеогенеза.

Не менее существенным доказательством справедливости выводов о преобладании ресинтеза углеводов над их расщеплением в мозгу при торможении служат данные об энергетическом обмене мозга при этих условиях. В живом организме непрерывно протекают процессы обмена веществ и энергии. Известно, что наиболее экзотермическими являются реакции как анаэробного, так и особенно аэробного распада углеводов.

Прежде всего хочется подчеркнуть, что при наркозе в мозгу тормозится окислительное превращение углеводов, в частности че-

рез ЦТК, имеет место разобщение окисления от фосфорилирования, снижение включения ^{32}P в АТФ и т. п. Вопреки всему этому в мозгу при наркозе накапливается АТФ. Объяснить это явление можно, очевидно, тем, что функция мозга при наркозе снижается, угнетается АТФ-аза, сокращается расходование АТФ, что обуславливает накопление АТФ в нервной ткани.

Для объяснения этого феномена можно привлечь также данные В. П. Скулачевым (1969) факты, из которых следует, что при соответствующих условиях, несмотря на частичное разобщение окислительного фосфорилирования и снижение величины Р/О, дыхательная цепь, благодаря ускорению потока электронов, может вырабатывать АТФ даже с большей скоростью, чем без разобщения. Одним из таких условий является переключение реакций ЦТК на окисление сукцината (В. П. Скулачев, 1969).

Особого внимания в этом плане заслуживает концепция М. Н. Кондрашовой (1969) о роли янтарной кислоты в акте торможения. Изучение метаболизма сукцината в митохондриях тканей с заторможенной функцией позволило автору прийти к убеждению, что в этом состоянии на фоне угнетения окислительных реакций НАД-зависимых субстратов в ЦТК повышено окисление сукцината, обладающее рядом особенностей. Прежде всего ему присуще кинетическое преимущество, хотя этот процесс уступает термодинамической эффективности окисления, которую отражает Р/О. Это преимущество выгодно для клетки потому, что окисление сукцината сопровождается накоплением АТФ и усилением восстановительных эндэргонических синтезов, а следовательно, накоплением в клетке не только АТФ, но также и углеводов, липидов, белков и т. п. веществ, содержащих большие запасы энергии.

Если к тому же учесть, что сукцинат участвует в обезвреживании избытка введенных барбитуратов, станет ясна огромная приспособительная роль переключения окислительных реакций ЦТК на сукцинатный путь в мозгу при наркозе.

Накопление АТФ в нервной ткани содействуют торможению катболических процессов и усилению ресинтеза углеводов и других веществ, включающих запасы энергии. Многие факты подтверждают это.

Так, высокий уровень АТФ обратно пропорционален активности таких ферментов, как дегидрогеназы малата и глутамата, расщепляющая гликоген фосфорилаза и т. п. (Krebs, 1963; Drumond a. oth., 1965; Huijing, Lerner, 1966) и прямо пропорционален активности лактат- и сукцинатдегидрогеназ, участвующих в подготовке лактата и сукцината для глюконеогенеза. Следовательно, накопление АТФ при наркозе тормозит в мозгу ферменты, необходимые для глубокого окислительного распада углеводов, но сохраняет активность ферментов, участвующих в ресинтезе углеводов. Повышенное содержание АТФ в мозгу угнетает реакции ЦТК путем угнетения активности малат-, глутамат-, пируват- и α -кетоглутаратдегидрогеназ, необходимых для энергетического использо-

вания их субстратов. Механизм такого действия АТФ заключается, в частности, в активации фермента, расщепляющего тиаминпирозинфосфат, являющийся коферментом некоторых перечисленных дегидрогеназ (Yamazaki, 1964).

Наряду с этим, АТФ стимулирует карбоксилирование пирувата с образованием ЩУК (В. П. Скулачев, 1969; М. С. Усатенко, 1969, и др.). АТФ, накапливающийся в мозгу при наркозе, создает в нервной ткани условия, благоприятные для использования пирувата в глюконеогенезе, и тормозит включение его в ЦТК.

Известно, что НАД-Н₂ участвует не только в экзэргонических (катаболических) процессах, но и в эндэргонических восстановительных биосинтезах, в том числе и в восстановительном карбоксилировании пирувата на пути глюконеогенеза.

В. П. Скулачев (1969), описывая поток электронов по внешнему пути через НАД-Н₂-цитохром *b*₅-оксидоредуктазу (ФП₅) и цитохром *b*₅, подчеркивает, что этот внешний путь потока электронов устойчив к амиталу. Торможение внутреннего пути ингибиторами, к которым относится и амитал, способствует восстановлению цитохрома *b*₅, а следовательно, биосинтезам, в том числе и глюконеогенезу.

Представления В. П. Скулачева (1969) и М. Н. Кондрашовой (1969) о стимулируемых сукцинатом эндэргонических реакциях, как об энергетической характеристике физиологического торможения, помогает разобраться в механизме, лежащем в основе преобладания ресинтеза над распадом углеводов мозга при наркозе.

ЩУК хорошо приспособлена для акцепции водорода, при эндэргоническом восстановлении НАД⁺ янтарной кислотой. Поэтому ЩУК является предшественником фосфоэнолпирувата в синтезе углеводов (Slater, 1962), в этом процессе большую роль играет система малат—ЩУК.

Von Krof (1965) отметил, что при торможении процесс окисления сукцината идет параллельно с накоплением яблочной кислоты, которая, по данным В. П. Скулачева (1969), является единственным членом ЦТК, способным в низких концентрациях восстанавливать цитохром *b*₅ в присутствии свободного НАД⁺ и таким образом участвовать в биосинтетических реакциях.

Образующаяся ЩУК может взаимодействовать с сукциндегидрогеназой (Slater, 1962; А. Д. Виноградов и др., 1968). Янтарная кислота, прибавленная вслед за ЩУК, медленно вытесняет ЩУК из соединения с сукциндегидрогеназой, при этом происходит накопление ЩУК и падение содержания сукцината. Янтарная кислота под влиянием сукциндегидрогеназы вступает в процессы, ведущие к глюконеогенезу и накоплению АТФ. Таким образом, реакция превращения пирувата в ЩУК при наркозе содействует продуцированию других субстратов для глюконеогенеза, в частности сукцината и малата (Arnold a. oth., 1958), и тем самым обеспечивает преобразование меченого сукцината в гликоген (Beloff-Chain a. oth., 1959; Корнберг, 1964, и др.).

Повышенный при наркозе уровень АТФ и глюкокортикоидов, стимулируя реакции глюконеогенеза, является одновременно фактором других сопряженных процессов.

Имеются указания на то, что добавление к среде ацетоуксусной кислоты резко ускоряет глюконеогенез из лактата (Krebs, 1964). Ацетоуксусная кислота при этом не непосредственно превращается в углеводы, а, являясь источником ацетил-КоА, косвенно ускоряет глюконеогенез путем стимуляции синтеза ЦУК из пировиноградной кислоты (В. С. Ильин и др., 1965; М. С. Усатенко, 1966, 1969, и др.).

При наркозе имеет место накопление ацетоуксусной и β -оксимасляной кислот, что также, по-видимому, может содействовать образованию ФЭП-важного субстрата глюконеогенеза. Приведенные факты свидетельствуют, что при наркозе в мозгу энергетический распад углеводов заторможен и переключен на их ресинтез, что обеспечивает восстановление истраченных запасов углеводов.

Косвенным, но убедительным доказательством справедливости такого заключения являются сведения о теплопродукции мозга при наркозе. Выше приведены доказательства того, что возбуждение нервной системы влечет за собой повышенный распад углеводов, а при наркозе в мозгу тормозятся окислительные процессы и создаются условия, благоприятные для ресинтеза углеводов. Если это так, то естественно ждать снижения теплопродукции мозга при наркозе, по сравнению с бодрствующим состоянием. Действительно, измерения температуры серого и белого вещества головного мозга кроликов, произведенные с помощью термопары, показали, что возбуждение нервной системы различного происхождения сопровождается подъемом теплопродукции серого вещества мозга. Наркоз, вызванный эфиром, хлоралгидратом, мединалом, барбиталом, гексеналом и т. п., снижает температуру как серого, так и белого веществ большого мозга (Е. Ф. Иваненко, 1954, 1957). Сравнительные данные свидетельствуют о том, что эфир и гексенал снижают теплопродукцию обоих отделов мозга, но эфирный наркоз вызывает более быстро наступающее падение теплопродукции в сером, чем в белом, а гексенал более значительно снижает температуру в белом по сравнению с серым веществом мозга. Падение температуры мозга при наркозе является еще одним доказательством снижения процессов глубокого распада углеводов в направлении освобождения энергии и преобладания над ними ресинтетических реакций, идущих с затратой энергии.

Температура мозга при наркозе может относительно долго удерживаться на сниженном уровне, не являясь показателем истощения рабочих потенциалов нервных клеток. Об этом свидетельствует тот факт, что при переходе животного в состояние бодрствования температура мозга оказывается даже более высокой, чем до наркоза.

Переключение реакций ЦТК с окисления НАД-зависимых субстратов на использование сукцината является одним из

механизмов, обеспечивающих в нервной ткани возможность не только восполнения энергетических запасов мозга, но и повышения пробуждения животного от наркоза.

Очевидно, избыточное накопление запасов углеводов в головном мозгу при наркозе обеспечивает более значительный подъем теплопродукции при пробуждении спавшего животного, что согласуется с представлениями И. П. Павлова об охранительной роли наркотического сна.

То обстоятельство, что при торможении угнетено окислительное энергообеспечение в ЦТК и ему на смену приходит сукцинатное окисление, стимулирующее эндэргонический синтез, содействующий накоплению АТФ, углеводов и других веществ, богатых потенциальной энергией, говорит о приспособлении нервной ткани к условиям наркоза и к уровню функциональной активности мозга при выходе из наркоза.

Представление о том, что при возбуждении усилены процессы расщепления углеводов до конечных продуктов, а при торможении они снижены и ресинтез углеводов и других энергетически ценных веществ в мозгу преобладает над их распадом, признается многими учеными.

Так, А. В. Палладин (1952, 1954, 1965) подчеркивает, что во время сна процессы синтеза углеводов, АТФ и т. п. преобладают над процессами их распада, что обуславливает восстановление работоспособности мозга.

К аналогичным заключениям пришел Г. Е. Владимиров (1950, 1953, 1955). Он писал, что при торможении в нервной ткани образование гликогена превышает его расходование и поэтому гликоген накапливается в мозгу в больших по сравнению с контролем количествах.

Автор фиксировал также внимание на факте накопления АТФ в мозгу при этих условиях и считал, что повышенный уровень АТФ улучшает синтетические, а следовательно, и репаративные процессы в нервных клетках и угнетает трату различных энергетически ценных веществ, а в состоянии парабнотического блока в нервном волокне происходят изменения некоторых процессов углеводно-фосфорного обмена, сходные с теми, которые имеют место при возбуждении.

Г. С. Хачатрян (1967) на основании результатов собственных экспериментов и литературных данных тоже пришел к убеждению, что при торможении гликолитический и окислительный пути превращения глюкозы переключаются на глюконеогенез, когда в синтез углеводов включаются лактат, пируват, аминокислоты, галактолипиды и т. п. вещества через модифицированный шунт дикарбоновых кислот. Он убедительно, на многочисленном фактическом материале, демонстрирует общебиологическую закономерность активного характера коркового торможения, при котором обменные процессы протекают в направлении, противоположном корковому

возбуждению. В. С. Шапот (1954, 1955, 1957) также считает, что при торможении в отличие от возбуждения в мозгу преобладают анаболические процессы над катаболическими. М. Н. Кондратьев (1969) подчеркивает, что основным содержанием процесса торможения является развертывание восстановительных процессов, компенсирующих вызванные деятельностью траты.

Следовательно, вопрос о том, что при наркозе процессы ресинтеза углеводов преобладают над их распадом, не вызывает сомнений. Если в литературе и встречаются некоторые разногласия, то они касаются главным образом вопроса о субстратах, которые используются мозгом для повышенного ресинтеза углеводов при наркозе. В частности, отсутствовало единодушное признание факта использования глюкозы для биосинтеза гликогена в мозгу при этих условиях. Некоторые авторы отрицали возможность повышенного ресинтеза гликогена нервной ткани при наркозе за счет глюкозы.

К такому заключению они пришли на том основании, что натощак при торможении, вызванном хлоралгидратом, незначительно снижается включение ^{14}C -глюкозы в гликоген мозга.

Нам удалось выяснить, что в зависимости от наличия запаса углеводов в организме животного перед дачей ему наркотического средства (например, эфира), мозг для ресинтеза гликогена использует либо глюкозу, либо неуглеводные субстраты (лактат, пируват, аминокислоты, галактолипиды и т. п.).

Такая закономерность была выявлена нами в опытах с применением метода изотопной индикации. Оказалось, что у голодных крыс введенная ^{14}C -глюкоза при наркозе мало утилизируется мозгом для образования гликогена (Е. Ф. Иваненко и др., 1966), что соответствует тем данным, которые получены в аналогичных условиях другими авторами. Но если сытому животному перед дачей эфирного наркоза дополнительно ввести глюкозу, то наркоз значительно стимулирует включение метки от введенной изотопной глюкозы в гликоген нервной ткани (Е. Ф. Иваненко и др., 1966).

Очевидно, в организме с малыми запасами углеводов в синтез гликогена мозга при наркозе включаются различные неуглеводные вещества, о чем свидетельствуют накопление в мозгу ФЭП, возросшая активность КА и т. п.

При увеличении углеводных запасов организма, когда в мозгу оказывается достаточное количество глюкозы, последняя активно вступает в процесс ресинтеза гликогена. Поэтому в мозгу животных, получавших глюкозу и наркоз, отмечена большая, чем у голодных животных, активность фосфоорилазы, участвующей в процессе ресинтеза гликогена.

В мозгу голодных животных для этой цели имеются такие ресурсы, как лактат, пируват, жирные и аминокислоты, галактолипиды и т. п., и не используются введенные индикаторные дозы ^{14}C -глюкозы.

В связи с этим интересно привести данные Г. С. Хачатряна (1967). Он показал, что при торможении в мозгу сочетаются повышенная активность амилазы и фосфорилазы. Повышенную активность амилазы, расщепляющей фракцию связанного гликогена при торможении, автор расценивает как стимуляцию освобождения из комплекса с белком глюкозы, необходимой для усиленного синтеза свободной фракции гликогена за счет резервного гликогенобелкового комплекса.

Накопление эндогенной глюкозы в мозгу при этом он считает не только следствием возросшего глюконеогенеза, а также результатом перераспределения фракций гликогена в сторону увеличения содержания свободного гликогена в мозгу при наркозе. Следовательно, в результате амилалитического распада белковосвязанной фракции гликогена при торможении доставляется глюкоза для ресинтеза свободного гликогена, превышающего распад этого полисахарида, что обеспечивает накопление гликогена в мозгу при торможении.

Из представленных фактов вытекает, что в образовании гликогена мозга при наркозе может принять участие не только глюкоза, поступившая в мозг из крови, а также появившаяся в процессе глюконеогенеза и освободившаяся из фракции связанного гликогена нервной ткани. Различные факторы, вызывающие торможение, а также неодинаковые запасы углеводов в организме в преднаркотический период могут повлечь за собою отклонения от обычного пути ресинтеза гликогена и создать ситуацию, при которой индикаторные дозы введенной меченой глюкозы не попадут в гликоген мозга при наркозе.

Такой феномен, очевидно, имеет место в наркотическом состоянии голодного организма, когда глюкоза для синтеза свободного гликогена черпается за счет глюконеогенеза и перераспределения фракций гликогена, и в меньшей мере мозг использует введенную извне меченую глюкозу.

Как в сытом, так и в голодном организме при эфирном наркозе чаще всего повышается количество сахара в крови. По-видимому, гипергликемия в условиях этого вида наркоза является в известной мере компенсаторным приспособлением организма, когда в связи с пониженной способностью мозга к задержке сахара требуется большая его концентрация в крови. Гипергликемия регулирует также наркотический эффект, а именно она приводит к насыщению глюкозой крови и тканей, что снижает их способность адсорбировать фармакологическое вещество (А. В. Смирнова, 1957).

Кроме этого, гипергликемия при наркозе обеспечивает усиленную задержку сахара мозгом при пробуждении животного от наркотического сна (З. Н. Тупикова, 1957а). Следовательно, гипергликемия при эфирном наркозе физиологически оправдана. При других видах наркоза насыщение организма углеводами также необходимо для нормального протекания тормозного процесса.

Известно, что такие барбитураты, как, например, гекс барбамил, не вызывают гипергликемии (Е. Ф. Иваненко, А. О. [?], нар, 1942а; Е. Ф. Иваненко, 1954, Е. Ф. Иваненко и др., 1957а, Г. Ф. Милюшкевич, 1949). Однако некоторые ученые в опытах на собаках отметили, что после пробуждения от барбитуратного сна животное можно вновь погрузить в сон с помощью внутривенного введения глюкозы. Это подтверждают работы О. А. Налетовой (1954), вызывавшей углубление и удлинение барбамилового сна введением 40% раствора глюкозы.

Следовательно, глюкоза содействует нормальному течению всех видов наркоза, включая и барбитуратный. В этом последнем случае она может, наряду с другими влияниями, включиться в обезвреживание избытка наркотического средства.

Источником глюкозы при гипергликемии в наркозе может служить гликоген крови, а также органов, из которых главным является печень. Если учесть результаты наших исследований и литературные данные, то можно сделать вывод, что в течение первого часа эфирного наркоза глюкоза и молочная кислота для гипергликемии и гиперлактацидемии доставляются за счет гликогена крови, количество которого в крови при этих условиях более чем вдвое снижается (Е. Ф. Иваненко, 1954; А. М. Генкин, П. М. Старкова, 1941, и др.).

В более поздние сроки этого вида наркоза (через 1½—2 ч) увеличение содержания глюкозы, лактата и пирувата в крови идет главным образом за счет гликогена печени (Е. Ф. Иваненко и др., 1961). Отсюда понятно значение углеводных депо в организме в условиях наркоза.

Результаты экспериментов, подтверждающие положительное действие углеводных запасов в организме для протекания наркоза, помогают объяснить некоторые наблюдения клиницистов. Ими обнаружено, что при внутривенном введении 20—40 мл 40% глюкозы за 5—10 мин до начала эфирного наркоза снижается у больного период возбуждения, вызываемого эфиром. Кроме того, наркоз в этом случае протекает спокойно, ровно, не отмечается удушья, рвоты, падения кровяного давления и изменения со стороны пульса и дыхания, не проявляется токсичность эфира и т. п. Причем, дача одного пантопона и в сочетании с 600 мл кислорода не снимают указанных явлений, в то время как глюкоза устраняет эти явления.

То же самое мы наблюдали на крысах при даче им эфира в сочетании с углеводной нагрузкой и без нее.

Поскольку гипергликемия — явление приспособления организма к условиям этого вида наркоза, быть может, период возбуждения в первую фазу действия эфира является реакцией организма, обеспечивающей высокий уровень сахара в крови. Печень благодаря своим запасам углеводов обеспечивает такое приспособление при длительном эфирном наркозе. Исходя из этого, можно считать полезной соответствующую предварительную подготовку больного перед эфирным наркозом.

Очевидно, за несколько дней до длительного (свыше часа) эфирного наркоза было бы полезно давать больному углеводы в сочетании с витамином В₁, который содействует гликогенообразованию в печени. Кроме того, за 5—10 мин до дачи эфира, очевидно, важно вводить больному внутривенно глюкозу для поддержания высокого уровня гликогена в печени и для насыщения крови и тканей глюкозой с целью регуляции наркотического эффекта.

При кратковременном эфирном наркозе (до 1 ч) можно, по-видимому, ограничиться введением глюкозы перед дачей эфира без предварительной специальной подготовки больного. При увеличении углеводов запасов организма в мозгу при наркозе будет накапливаться гликоген не только за счет неуглеводных продуктов и связанного с белками гликогена, а также за счет глюкозы, поступающей в мозг с кровью.

По-видимому, нет оснований сомневаться в том, что при возбуждении в мозгу усиливается трата углеводов, а при наркозе она тормозится и над нею преобладающим становится ресинтез, обеспечивающий накопление в мозгу энергетических ресурсов, необходимых для нервной деятельности.

Такая картина биохимических процессов в нервной ткани при наркозе находится в соответствии с физиологической характеристикой процесса торможения. Любое торможение связано с прекращением импульсной связи. Физиологи различают системное торможение, характеризующееся прекращением импульсации на уровне целостного организма и клеточное торможение или прекращение местных ответов. Поэтому П. В. Макаров (1938) указывал на общий и клеточный наркоз.

Согласно представлениям физиологов, клеточное торможение, как и клеточный наркоз, может не совпадать с системным, поэтому иногда последнее сочетается с клеточным возбуждением. Н. В. Голиков (1950, 1968) подчеркивает тесную взаимосвязь между реактивностью и возбудимостью. Реактивность и обмен веществ в нервных клетках меняются параллельно, следовательно, повышение реактивности и обмена характерны для возбуждения, а снижению реактивности и метаболизма соответствует торможение. Таковы особенности возбуждения и торможения на клеточном уровне.

Всякое торможение имеет защитный характер, ибо при торможении ассимиляционные процессы превалируют над диссимиляционными. Н. Е. Введенский (1901) подчеркивал, что во время торможения происходят сильные восстановительные процессы, помогающие органу выйти из состояния утомления. Он указывал на то, что всякая деятельность сопровождается энергетическими тратами, которые могут привести к истощению. По мнению Н. Е. Введенского, энергетические траты покрываются ресинтезом, происходящим во время отдыха. Как только соотношение между тратой и ресинтезом нарушается и истощение грозит сделаться раздражительным для ткани, вступает в действие торможение, прекращающее и деятельность, и дальнейшее истощение.

И. П. Павлов (1951) считал, что охранительное торможение ведет, с одной стороны, к прекращению траты ценного, разрушающегося во время деятельности вещества нервных клеток, с другой стороны, к ускорению восстановления уже затраченного.

В этих работах И. П. Павлов подчеркивал, что благодаря торможению энергетически ценные вещества накапливаются в нервных клетках и удерживаются там от расходования до известного срока. Именно поэтому он называл торможение «выручателем» нервной системы.

На основании многочисленных биохимических исследований можно заключить, что при наркозе в мозгу на фоне не прекращающихся диссимиляционных процессов, хотя и значительно сниженных, происходит усиление ресинтеза углеводов. Об этом можно судить по результатам опытов, касающихся субстратных, ферментных и энергетических сдвигов в мозгу при наркозе.

Характерным является то, что биохимические процессы в мозгу при торможении и возбуждении носят в известной мере противоположный характер, а именно при возбуждении идет трата углеводов, а при торможении — восстановление истраченного во время деятельности. В то же время выявляется единство этих двух противоположных процессов. Это также согласуется с представлениями Н. Е. Введенского и И. П. Павлова, считавших, что в этих состояниях имеются как общие, так и отличные черты и всегда в одном случае имеет место преобладание возбуждения, а в другом, наоборот, торможения.

Г. Е. Батрак и др. (1968) обратили внимание на то, что кора головного мозга во время наркоза частично сохраняет рефлекторную возбудимость и что торможение различных анализаторов при наркозе наступает неодновременно.

Фазовость процессов находится в согласии с характеристикой единства противоположных процессов возбуждения и торможения. Многие, проведенные нами исследования убеждают в том, что биохимические процессы и теплопродукция мозга при наркозе носят фазовый характер. Так, в первые минуты действия наркоза обнаруживается в мозгу меньшее количество гликогена, совсем не выявляется ФЭП, имеет место лишь небольшое повышение активности ферментов, участвующих в синтезе полисахаридов, а также малая степень обратимоденатурационных изменений белков и значительное увеличение теплопродукции мозга.

В дальнейшем, по мере углубления наркотического действия, происходит нарастание ресинтетических процессов, сопровождающихся накоплением АТФ, ФЭП и гликогена мозга, усилением активности ферментов, участвующих в синтезе полисахаридов головного мозга, а также более значительными обратимоденатурационными сдвигами коллоидов, снижением температуры мозга. При пробуждении животного биохимические показатели мозга приближаются к показателям первой фазы, хотя и не точно ее копируют.

Эти наши данные перекликаются с результатами экспериментов Н. И. Путилина (1953, 1955) и В. Я. Березовского (1961, 1963), которые показали, что во время деятельности имеет место усиленное выделение тепла, но в начальный период этой деятельности наступает быстропроходящее снижение теплопродукции мозга. С. И. Кондрашов (1963) называет этот период первым, а следующие за ним вторым и третьим периодами. Снижение теплопродукции в третий период связывается автором с участием сукцината в окислении и со стимуляцией эндэргонических реакций ресинтеза.

М. Н. Кондрашова (1969) расценивает эти факты так, что в первый период отодвигается момент выраженного возбуждательного эффекта, ткань внешне остается невозбудимой и ей присущи реакции, сопровождающиеся образованием богатых энергией соединений, снижением температуры мозга и т. п.

Во второй период возбуждения распад этих соединений преобладает над их ресинтезом и поэтому теплопродукция повышается и наступает как бы «маскировка» не исчезнувших, хотя и сниженных ресинтетических (эндэргонических) реакций.

Переход к третьему периоду (торможения) знаменуется снятием катаболических реакций, идущих с освобождением тепла и «демаскировкой» эндэргонических реакций, когда процессы ресинтеза преобладают и обеспечивают значительное накопление веществ, включающих запасы энергии (АТФ, углеводы, липиды и др.).

По аналогии с этим, учитывая данные по биохимии мозга в наркозе, можно себе представить, что в первый период действия наркотических средств (фаза возбуждения) нервная ткань отвечает усиленной тратой энергетически ценных веществ, тратой, обеспечивающей кратковременный подъем теплопродукции мозга и являющейся своего рода подготовкой к развитию торможения. Хотя уже в этот период имеет место начало ресинтетических процессов, они перекрываются «взрывом» реакций, идущих с освобождением энергии.

Во второй период вступает в силу описанный нами ансамбль биохимических процессов с преобладанием эндэргонических ресинтезов и накоплением в мозгу веществ, богатых энергией. Эти реакции «маскируют» вялотекущие в этот период катаболические реакции и поэтому вторая фаза характеризуется постепенным и значительным падением теплопродукции мозга.

И наконец, при выходе из наркотического состояния мозг характеризуется снятием торможения, происходит «демаскировка» катаболических реакций и подъем температуры мозга даже выше исходных показателей. Этот эффект оказался возможным благодаря избыточному накоплению в нервной ткани при наркозе энергетических субстратов.

Такой характер изменений метаболизма и теплопродукции мозга при возбуждении и торможении подчеркивает единство и взаимопереходы этих противоположных состояний нервной системы.

Представленные нами биохимические процессы при торможении соответствуют его физиологической характеристике, описанной

И. П. Павловым для состояния наркоза. По И. П. Павлову (1949), период преднаркотического возбуждения объясняется тем, что наркоз в этот момент парализует внутреннее, «наиболее изысканное» торможение, не затрагивая индукционного торможения и «раздражительного» процесса.

Еще опыты П. А. Баратынского (1895) по анализу механизма возбуждения, вызываемого наркотическими веществами, показали, что у животных с удаленными высшими отделами головного мозга не выражена указанная стадия возбуждения, наблюдаемая у интактных животных. Эти факты дают основание полагать, что фаза возбуждения во время наркоза связана со снятием тормозных влияний со стороны высших отделов головного мозга, в силу чего в них процессы расщепления углеводов преобладают над процессами ресинтетическими.

В дальнейшем, когда по выражению И. П. Павлова (1949) снотворное принимается за раздражительный процесс, т. е. прямо понижает работоспособность клетки и вызывает запредельное торможение, наступают иные физиологические сдвиги. Очевидно, этому периоду соответствуют биохимические процессы, связанные с повышением в головном мозгу активности ферментов, участвующих в синтезе полисахаридов, со снижением теплопродукции мозга, с накоплением АТФ, гликогена и т. п.

При этом процессы пониженного расщепления углеводов, характеризующие тормозное состояние ЦНС, сочетаются с реакциями, свойственными возбужденному состоянию нервной системы, но эти последние менее интенсивны.

Таким образом, полученные биохимиками факты подтверждают то, что процессы возбуждения и торможения ЦНС не являются изолированными друг от друга, а сосуществующими, неразрывно связанными между собой двумя сторонами функционального состояния ЦНС, и наркоз можно считать лишь превалированием процесса торможения над возбуждением.

Некоторые особенности изменившегося при наркозе метаболизма в мозгу могут помочь в расшифровке механизма процесса торможения. Биохимические основы процесса торможения, вызванного различными средствами, очень сложны. Мы затронем в заключении лишь некоторые его стороны. Среди них очень существен белковый обмен, также изменяющийся в мозгу при наркозе.

Решая вопрос о нейрохимической организации процессов возбуждения и торможения, А. Е. Коган (1968) подчеркивает необходимость изучения физико-химических механизмов организации клетки в состоянии возбуждения и торможения. Автор на уровне нейронов провел электрофизиолого-цитохимические исследования и пришел к заключению об ошибочности ранее существовавших представлений, согласно которым процесс возбуждения связывали с усилением обмена, а торможения с угнетением метаболизма.

Автор считает, что для этих состояний характерны не столько количественные различия, сколько различные типы организации

активного метаболизма, и в этом огромную роль играют физико-химические сдвиги белков мозга. По предположению К. И. Погодаева (1963), биоэлектрические потенциалы формируются при участии белков, которые в силу своей физико-химической мобильности способны превращать химическую энергию, продуцируемую в процессе обмена веществ в электрическую. Рассматривая молекулу белка как коллоидный многозарядный ион, содержащий COO^- — NH_3^+ , и другие группы, способные взаимодействовать с H^+ и OH^- ионами среды, он приписывает белковой макромолекуле свойства обратимого окислительно-восстановительного микроэлектрода.

Автор при этом справедливо подчеркивает роль процессов деамидирования и амидирования, изменяющих заряд и связанные с ним физико-химические свойства белков при том или ином воздействии. Основываясь на экспериментальных и литературных данных, он пришел к заключению, что во время эпилептогенного разряда белки теряют амидные группы и тем самым приобретают отрицательно заряженные карбоксильные группы, в силу чего изоэлектрическая точка смещается в кислую сторону.

Результаты наших экспериментов показали, что при наркозе белки мозга амидируются, следовательно, карбоксильные группы связываются с аммиаком и в силу этого обстоятельства повышается положительный заряд белка и происходит смещение изоэлектрической точки белковых извлечений мозга в щелочную сторону. Эти изменения сочетаются с усилением окислительно-восстановительных процессов при возбуждении и с ослаблением их при торможении. Изменения электрохимических свойств белков нервной ткани тесно связаны с изменением разности потенциалов, ионного перераспределения в нервных клетках и с другими процессами, обеспечивающими сложный акт торможения.

Остановимся лишь на некоторых особенностях влияния изменений при наркозе физико-химических свойств белка на механизм тормозного эффекта. Нам удалось показать, что в первую фазу наркотического эффекта (фаза возбуждения), а также под влиянием судорожных доз камфоры относительно мало повышается сорбционная способность коллоидов и отмечается лишь тенденция к накоплению сульфгидрильных групп (в основном за счет восстановления глутатиона), увеличивается количество воды и набухание коллоидов мозга и сохраняются в пределах контрольных величин вязкость, растворимость белков в изоэлектрической зоне, спиртовое число и коэффициент дегидратации белков головного мозга.

В фазу торможения, вызванного различными фармакологическими средствами, в головном мозгу животных более значительно увеличивается сорбционная способность, коэффициент тепловой дегидратации, вязкость и накопление сульфгидрильных групп и снижается степень набухания, растворимости белков в ИЭЗ, а также несколько уменьшается спиртовое число белковых извлечений. Перечисленные физико-химические сдвиги носят также фазовый характер, зависят от дозы и длительности воздействия фармакологи-

ческих средств, вызывающих тормозное состояние, и указывают на общие и отличные черты в их действии.

Выявленные нами в нервной ткани при возбуждении и торможении общие черты на фоне противоположного характера биохимических сдвигов Д. Н. Насонов охарактеризовал следующим образом: «Можно думать, что здесь мы имеем нечто подобное классическому соотношению возбуждения и торможения, которое дал Н. Е. Введенский, а именно: покой — возбуждение — торможение — последнее, как наиболее глубокая стадия местного возбуждения»¹.

Перечисленные свойства белков мозга при наркозе подтверждают представления школы Д. Н. Насонова об обратимоденатурационных изменениях белков мозга при наркозе и позволяют предполагать, что такие изменения белков создают в головном мозгу условия, обеспечивающие преобладание ресинтеза углеводов над их распадом, ионное перераспределение, лежащее в основе биоэлектрических явлений мозга, и т. п.

Так, обратимоденатурационное состояние белков мозга обеспечивает выход из нервных клеток ионов K , Mg , Mn , Ca , и т. п. (В. Р. Сорока, 1959) и тем самым углубляет тормозной процесс в нервной системе и изменяет ее метаболизм следующим образом. Транспорт глюкозы в мозговую ткань ускоряется АТФ, и в этом процессе важна АТФ-аза, подавление активности которой угнетает транспорт глюкозы. Ионы K , Na , Mg стимулируют активность АТФ-азы и таким образом усиливают транспорт глюкозы (А. С. Оганесян и А. А. Демаргян, 1967). Раз так, выход из нервных клеток ионов, активизирующих АТФ-азу, тормозит ее активность, а следовательно, и трансмембранный перенос глюкозы, в силу чего снижается ее потребление мозгом из притекающей крови при наркозе.

Падение активности ферментов, участвующих в оксидоредукции и в сопряжении с фосфорилированием, в мозгу при этих условиях можно связать с уменьшением при наркозе количества необходимых для их активности микроэлементов, выход которых из нервных клеток сопряжен с изменением физико-химических свойств белка. Существует также мнение, что наркотики производят в белках-ферментах обратимоденатурационные изменения и таким путем инактивируют дыхательные ферменты. Приведем еще некоторые факты.

При наркозе повышается в мозгу содержание гликогена за счет легкорастворимой фракции, в то время как количество труднорастворимого гликогена при этих условиях падает по сравнению с нормой (Г. С. Хачатрян, 1967; Б. И. Хайкина, 1962). Авторы, получившие такие результаты, на основании теории Д. Н. Насонова об обратимоденатурационных изменениях белков мозга при наркозе,

¹ Письменный отзыв на полученные нами результаты о физико-химических сдвигах белков головного мозга при наркозе (1955).

объяснили их сниженной способностью гликогена мозга комплексоваться с белком.

Выявленные нами в условиях торможения физико-химические сдвиги белков мозга позволяют считать, что рассуждения авторов не лишены основания. Очевидно, в этих условиях гликоген теряет способность комплексоваться с другими белками и его сферическая поверхность покрывается фосфорилазой, ответственной за ресинтез гликогена мозга (Madsen, Cori, 1958).

Обратимоденатурационное состояние белков при наркозе может содействовать их частичному протеолизу. Так, работами Л. А. Цейглин (1956) показано, что в присутствии гликогена тормозится протеолитическая активность катепсинов потому, что гликоген в комплексе защищает белок от гидролитического действия протениаз. При наркозе, в силу изменившихся физико-химических свойств белков в сторону обратимоденатурационного состояния, их связь с гликогеном разрывается, освобожденный из комплекса белок частично расщепляется до аминокислот, используемых в реакциях глюконеогенеза. Следовательно, изменение физико-химических свойств коллоидов мозга при наркозе является важным звеном в цепи реакций заторможенной нервной системы.

Обсуждая вопрос о механизме действия наркоза, нельзя пройти мимо того факта, что гликоген откладывается в основном в синапсах и тем самым содействует осуществлению тормозного процесса. Межнейронные образования — синапсы, как известно, играют большую роль в нервной деятельности. Многие ученые показали, что различные химические вещества и в первую очередь наркотики и аналептики действуют на межнейронные синапсы.

А. Л. Шабаш (1949) обратил особое внимание на быстроту и мобильность обратимого обогащения гликогеном функционально важных структурных элементов межневральных связей и пришел к заключению, что в период обогащения гликогеном в синапсах возникает торможение и задержка в проведении импульсов. Наблюдая отложение гликогена в коре больших полушарий при шизофрении, он расценил этот факт как своеобразную «гликогеновую блокаду мозга».

Г. Мак-Ильвейн (1962) привел множество фактов в пользу того, что наиболее чувствительны к депрессантам те структуры, которые связаны с синаптической передачей импульсов. По всей видимости, откладывающийся здесь гликоген играет немаловажную роль в торможении синаптического проведения импульсов.

При обсуждении вопроса о механизме действия наркоза, очевидно, можно было бы допустить, что синапсы становятся способными участвовать в возбуждении или торможении под влиянием соответствующих раздражителей в силу изменившегося в них метаболизма. Быть может, с отложением в синапсах гликогена связано потемнение вдоль синаптической щели, отмеченное в условиях торможения Экклсом (1966). Мы склонны допустить, что отложившийся там гликоген уменьшает размеры щели и таким образом

препятствует проникновению через нее ионов со всеми вытекающими отсюда последствиями.

С другой стороны, накопление в синапсах гликогена при торможении сопряжено, как известно, с угнетением распада пирувата до ацетил-КоА, необходимого для синтеза АХ, а также с усилением ресинтеза гликогена, в котором участвуют пируват, ЩУК и т. п.

Поскольку метаболизм в этом случае направлен на использование этих субстратов в глюконеогенезе, их не хватает для образования АХ, и таким образом создаются условия, исключаяющие участие его в передаче нервных импульсов и благоприятствующие развитию торможения.

К этому можно добавить и другие факты, такие, например, как угнетение холинэстеразы, необходимой для генерации импульса, прочность связывания гликогена в синапсах с липоидами и белками и др. Так, например, вещества, входящие в комплекс, в силу взаимного влияния могут изменить физико-химическое состояние белков, а это в свою очередь может сказаться на прочности связывания ионов, облегчить их выход из нервной клетки и тем самым обеспечить тормозной эффект. Помимо этого, изменившиеся физико-химические свойства белков-рецепторов могут отразиться на прочности их связи с АХ, что также повлияет на передачу импульсов.

Механизм торможения очень сложен, и мы затронули лишь немногие стороны обмена углеводов и белков, имеющие отношение к механизму тормозного эффекта, и попытались высказать по этому вопросу ряд соображений, частично подкрепленных конкретными результатами, а в какой-то своей части требующих дальнейших поисков, доказательств.

Нет сомнений в том, что в формировании нервных импульсов участвуют биохимические процессы, изменение которых подчас определяет состояние нервной системы. Мнение о том, что биохимические процессы протекают медленнее, чем такие биофизические изменения, как мембранный потенциал, конформационные изменения белка и т. п., и поэтому не существенны в формировании нервных импульсов, за последнее время поколебалось.

Оказалось, что для нервного волокна восстановительный период следовой электроположительности после проведения нервного импульса лежит в интервале 40—100—1000 мсек (П. И. Гуляев, 1964). Циклы возбуждения непроводящих тканей гораздо медленнее. Исследования Williams и др. (1966), выполненные в условиях, приближающихся к физиологическим, показали, что время полного оборота ЦТК короче, чем считали Кребс и Корнберг (1964).

Обратный перенос электронов в цепи переключения ЦТК нервной ткани на окисление сукцината требует для своего осуществления несколько миллисекунд, что приближается к скорости проведения нервного импульса (М. Н. Кондрашова, 1969).

Поскольку продуцирование АТФ, а следовательно, утилизация кислорода нервной тканью являются важнейшими процессами, уча-

ствующими в генерации нервных импульсов, естественно, возник вопрос, в какой мере они обеспечивают транспорт ионов натрия, лежащий в основе нервного проведения.

Отвечая на этот вопрос, М. И. Прохорова (1967) на основании литературных (Chance, Williams, 1956; Judahe, Ahmed, 1964; Конели, 1961) и собственных данных произвела расчет, согласно которому в нормальных условиях количество АТФ, которое может быть использовано для переноса ионов натрия, потенциально превышает реальную потребность.

По мнению автора, величины транспортируемых ионов натрия, рассчитанные на основании потребления кислорода и продуцирования, близки по своему значению и указывают на то, что энергия, образующаяся в нервной ткани, за счет окисления глюкозы может обеспечить непрерывное проведение импульсов в нейронах головного мозга. В зависимости от состояния нервной системы потребность в этой энергии может меняться, а вместе с этим изменится и характер метаболизма в нервной ткани. Отсюда следует, что нет оснований игнорировать метаболические особенности процессов торможения.

В результате многолетнего изучения этой проблемы мы пришли к убеждению, что изменившийся при наркозе метаболизм в мозгу трудно исключить из механизмов, обеспечивающих поведение ионов и медиаторов, определяющих тормозное состояние синапсов. Очевидно, обмен веществ в нервных клетках в известной мере ответствен за сниженную генерацию нервных импульсов при торможении.

Поэтому нам весьма импонируют критические замечания П. К. Анохина (1958) в адрес Экклса, дающего чисто физиологическую трактовку акта торможения мотонейронов как «паралича» аппарата, накачивающего калий. П. К. Анохин справедливо настаивает на том, что за тормозной эффект ответственны не внешние морфологические образования, а внутриклеточные механизмы.

По мнению М. Н. Кондрашовой (1969), которое мы поддерживаем, должны существовать механизмы, обеспечивающие затормаживание внутри, а не за пределами тормозимой клетки.

К числу таких механизмов она относит окисление сукцината, к которому нам хотелось бы присоединить совокупность описанных в этой книге биохимических процессов при наркозе, направленных на снижение траты энергетически ценных веществ и усиление эндоргонических синтезов, компенсирующих ущерб клетки, на изменение физико-химических свойств белка, на падение температуры мозга и т. п.

Эти процессы сопровождаются накоплением в синапсах гликогена, снижением синтеза ацетилхолина, ионным перераспределением и другими особенностями метаболизма, обеспечивающими состояние торможения нервной системы.

Очевидно, сложный, но строго сочетанный ансамбль различных процессов обмена веществ в мозгу, включающий ферментную и гормональную регуляцию, в конечном счете определяет функцио-

нальную особенность нервной системы, а следовательно, и процесс торможения.

И. П. Павлов (1951) считал, что если процессы траты и истощения при деятельности тех или иных органов являются в какой-то мере изученными, то вопрос о процессах восстановления еще далек от своего разрешения.

Э. А. Асратян (1948), обсуждая вопрос о механизме целебного действия торможения, указывал на то, что при охранительном торможении нет ослабления жизненных процессов нервной ткани, а происходит какая-то перестройка, изменение направленности и характера этой активности. Клетки как бы замыкаются в себе, всю свою жизненную активность направляют на структурное и функциональное восстановление того ущерба, тех нарушений, которые в них произошли под влиянием тех или иных факторов. В то время он подчеркивал нерешенность этой заманчивой проблемы.

Больше того, даже сейчас имеются высказывания о том, что физиологическим представлениям о природе возбуждения и торможения сильно недостает данных биохимических исследований, необходимых для установления обмена, связанного с развитием этих состояний (М. Н. Кондрашова, 1969).

После того как взялись за решение этой сложной задачи химии, биофизики, биохимики и другие специалисты, накопилось много ценных экспериментальных данных по биохимии мозга при возбуждении и торможении, но неизмеримо больше осталось скрытого и неясного в биохимической мозаике заторможенного мозга.

Экспериментаторов, желающих проникнуть в суть действительно существующих биохимических основ этих состояний, на каждом этапе подстерегают большие трудности и ошибки, порождающие противоречивость фактов, в которых подчас не легко разобраться.

Поэтому собранный в меру наших сил, включенный в предлагаемую вниманию читателей книгу материал и попытка его осмыслить, представляют собой первые шаги по еще шаткому переходу, которому в будущем надлежит стать прочным мостом, объединяющим биохимиков и физиологов для вскрытия механизмов, лежащих в основе процесса торможения нервной системы.

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

- АМФ — аденозинмонофосфат
АДФ — аденозиндифосфат
АТФ — аденозинтрифосфат
АТФ-аза — аденозинтрифосфатаза
Гал-1-ф — галактозо-1-фосфат
Г-1-ф — глюкозо-1-фосфат
Г-6-ф — глюкозо-6-фосфат
ГМФС — гексозомонофосфатный шунт
ГАМК — гамма-аминомасляная кислота
ГК — гидрокортизон
ГТФ — гуанозинтрифосфат
g-SH — восстановленный глутатион
g-S-S-g — окисленный глутатион
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ИЭТ — изоэлектрическая точка
ИЭЗ — изоэлектрическая зона
ИТФ — инозинтрифосфат
КоА или HS-КоА — кофермент ацилирования (коэнзим А)
КА — карбоангидраза
K_m — Константа Михаэлиса
НАД — никотинамидадениндинуклеотид (окисленная форма)
НАД-Н₂ — никотинамидадениндинуклеотид (восстановленная форма)
НК — нуклеиновые кислоты
РНК — рибонуклеиновая кислота
УА — удельная активность
УТФ — уридинтрифосфат
УДФ — уридиндифосфат
УДФ-гал — уридиндифосфат галактоза
УДФГ — уридиндифосфат глюкоза
Фн — неорганический фосфат
Ф-Ф — неорганический пирофосфат
ФАД — флавинадениндинуклеотид
6-ф-гл — 6-фосфоглюконат
ФА — фосфорилаза А
ФБ — фосфорилаза Б
ФЭП — фосфоэнолпируват
p-ФЭП — фосфор фосфоэнолпирувата
ХП — хлорпромазин
ЩУК — щавелевоуксусная кислота
ЦТК — цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса)
ЦИТ — цитохром

ЛИТЕРАТУРА

- Айрикян Е. А. Влияние гексеналового и пентоталового наркоза на газовый состав крови. Автореф. дисс. Одесса, 1954.
- Акулова М. В. В сб.: Научн. раб. студ. Моск. фарм. ин-та, I. М., 1957, 25.
- Анохин П. К., Внутреннее торможение, как проблема физиологии. М., 1958.
- Асратян Э. А. В сб.: Тр. объедин. сессии, посв. 10-летию со дня смерти И. П. Павлова. М., 1948, 152.
- Бакулин Н. Д. В сб.: 3 Всесоюзн. конф. студ. научн. об-ва мед. стомат. и фармац. ин-тов. М., 1954, 24.
- Баратынский П. А. Арх. биол. наук, 1895, 3.
- Бармина О. Н. и др. В сб.: Докл. V Всесоюзн. конф. по нейрохимии. Тбилиси, 1968, 114.
- Батрак Г. Е. Врач. дело, 1950, 11, 1041.
- Батрак Г. Е. Фармакол. и токсикол., 1951, 14, 63.
- Батрак Г. Е. Фармакол. и токсикол., 1966, 2, 19.
- Батрак Г. Е. и Фрейдлина А. З. В сб.: Тез. докл. XVII конф. Днепропетровск. мед. ин-та. Днепропетровск, 1955, 20.
- Батрак Г. Е., Чиплинский В. Я., Златин Г. П. Фармакол. и токсикол., 1968, 31, 4, 409.
- Барбас М. О. и Шулутко И. В. Z. ges. exp. Med., 1935, 95, 729.
- Белицер В. А. В кн.: Денатурационное превращение белков. М., 1955, 5.
- Белицер В. А. и Цыперович А. С. ДАН СССР, 1952, 83, 2, 257.
- Березина М. П. Теплопродукция нервов в условиях парабноза. Дисс. Л., 1939.
- Березина М. П. В сб.: Тез. докл. VII Всесоюзн. съезда физиологов. М., 1947, 24.
- Березовский В. Я. Физиол. журн. СССР, 1961, 6, 803; 1963, 2, 192.
- Беслекоев Т. И. В сб.: Уч. зап. 2-го Московск. мед. ин-та. М., 1951, 1.
- Блохин Н. Н. Газовый обмен в норме и патологии, взаимоотношение его с внешним газообменом. Дисс. Л., 1939.
- Браунштейн А. Е. Успехи совр. биохим., 1947, 1, 40.
- Браунштейн А. Е. Баховское чтение 17/III 1956 г. М., 1957.
- Брейтбург А. М. Физиол. журн. СССР, 1941, 30, 5, 613.
- Бродская Н. И. и др. В кн.: Углеводы и углеводный обмен. М., 1962, 151.
- Бродская Н. И. Интенсивность обмена фракций гликогена мозга и печени у крыс различного возраста в норме и после рентгеновского облучения. Автореф. дисс. Л., 1965.
- Буланкин И. И. В кн.: Белки и их специфические свойства. Киев, 1955, 185.
- Бунятян Г. Х. Изв. АН Армянск. ССР. Серия биол. и с/х наук, 1952, 5, 4, 17.
- Бунятян Г. Х. Журн. Всероссийск. хим. об-ва им. Менделеева, 1964, 9, 412.
- Бунятян Г. Х., Арутюнян А. В. В сб.: Вопросы биохимии мозга. Ереван, 1965, 23.
- Бунятян Г. Х., Давтян М. А. В сб.: Вопросы биохимии мозга. Ереван, 1965, 105.
- Бунятян Г. Х. и Давтян М. А. В кн.: Биохимия и функция нервной системы. Л., 1967, 78.
- Бунятян Г. Х. и Казарян Б. А. Биол. журн., 1967, 20, 11, 29.
- Бунятян Г. Х., Карагезян К. Г. Докл. АН СССР, 1954, 49, 5, 831.
- Бунятян Г. Х., Мовсесян С. Г. В сб.: Вопросы биохимии мозга. Ереван, 1966, 5.
- Бунятян Г. Х., Мхеян Э. Е. Изв. АН Армянск. ССР. Серия биол. наук, 1961, 4, 295.
- Бунятян Г. Х., Хачатрян Г. С. В сб.: Вопросы биохимии мозга. Ереван, 1960, 101.
- Бунятян Г. Х., Мовсесян С. Г. и Арутюнян А. В. В сб.: Докл. Всесоюзн. конф. по нейрохимии. Тбилиси, 1968, 17.
- Быков К. М. Кора головного мозга и внутренние органы. М., 1945.
- Введенский Н. Е. Полное собрание сочинений. СПб., 1901, 216.

- Вдовиченко Л. М. В сб.: Докл. V Всесоюзн. конф. по нейрохимии. Тбилиси, 1968, 123.
- Векслер Я. И. В сб. докл. на III Всесоюзн. конф. по биох. нервной системы. Ереван, 1963, 259.
- Вепринцев Б. Н. В кн.: Физико-химические основы происхождения биопотенциалов. М., 1964, 98.
- Вержбинская Н. А. В сб. рефератов АН СССР за 1944 г. М.—Л., 1945.
- Виноградов А. Д., Кондрашов С. И. Митохондрии. М., 1968, 118.
- Владимиров Г. Е. В сб.: Научн. сессия, посвящ. пробл. физиол. учения акад. И. П. Павлова. М.—Л., 1950, 438.
- Владимиров Г. Е. Физиол. журн. СССР, 1953, 39, 3.
- Владимиров Г. Е. В сб.: Совещ. по пробл. торможения и сна. Тарту, 1955а, 14.
- Владимиров Г. Е. В сб.: IX сессия общ. собр. АМН СССР. Л., 1956б, 88.
- Владимиров Г. Е. В кн.: Вопросы биохимии нервной системы. Киев, 1957, 247.
- Владимиров Г. Е. В сб.: Изучение животного организма. М., 1958, 5.
- Владимиров Г. Е. В кн.: Актуальные вопросы современной биохимии. М., 1959, 114.
- Владимиров Г. Е., Рубель Л. Н. В кн.: Проблемы физиологии, ЦНС. М.—Л., 1957, 141.
- Владимиров Г. Е. и Уринсон А. П. Биохимия, 1957, 22, 4, 709.
- Владимирова Е. А. Физиол. журн. СССР, 1938, 25, 930.
- Владимирова Е. А. О некоторых изменениях в центральной нервной системе в состоянии возбуждения и угнетения. Дисс. Л., 1939.
- Владимирова Е. А. В сб.: Тр. ин-та физиологии АН СССР. Л., 1956, 5.
- Воинов Г. А. В сб.: Тр. Оренбургск. отд. Всесоюзн. об-ва физиол. 2. Оренбург, 1960, 43.
- Войнар А. О. В сб.: Тр. ин-та им. В. М. Бехтерева по изучению мозга. М., 1935, 198.
- Вульфсон П. Л., Сколышева Л. К. В сб.: Тез. докл. на XII симпозиуме 2-го Всесоюзн. съезда биохимиков. Ташкент, 1969, 340.
- Гейнисман Ю. А. Докл. АН СССР., 1961, 141, 461.
- Генес С. Г. Бюлл. exper. биол. и мед., 1939, 7, 81.
- Генес С. Г. Физиол. журн. СССР, 1941, 30, 534.
- Генес С. Г. Физиол. журн. СССР, 1941, 30, 236.
- Генес С. Г. Врач. дело, 1947, 2, 219.
- Генес С. Г. Арх. пат., 1957, 19, 6.
- Генес С. Г. и др. Бюлл. exper. биол. и мед., 1964, 58, 70.
- Генес С. Г. и Деметий Н. Т. Биохимия, 1940, 5, 636.
- Генес С. Г., Чарная П. М. Бюлл. exper. биол. и мед., 1960, 1, 54.
- Генкин А. М. Биохимия. 1946, 11, 2, 155.
- Генкин А. М. Состояние гликогена в печени и его способность образовывать комплексы с белками. Автореф. дисс. Киев, 1959.
- Генкин А. М., Старкова П. М. Бюлл. exper. биол. и мед. 1941, 11, 5, 472.
- Гершенович З. С. и Кричевская А. А. Укр. біохім. журн., 1950, 22, 3, 336.
- Гершенович З. С., Кричевская А. А. Биохимия, 1960, 25, 310.
- Гершенович З. С., Кричевская А. А. ДАН СССР., 1965, 162, 1415.
- Гершенович З. С., Кричевская А. А. В сб.: Докл. на V Всесоюзн. конф. по нейрохимии. Тбилиси, 1968, 25.
- Гефтер Ю. М. и др. В сб.: Уч. зап. I Лен. мед. ин-та, 3. Л., 1959, 111.
- Глебов Р. И. В сб.: Докл. на V Всесоюзн. конф. по нейрохимии. Тбилиси, 1968, 28.
- Голиков Н. В. Физиологическая лабильность и ее изменения при основных нервных процессах. Л., 1950.
- Голиков Н. В. Современная физиология нервной и мышечной систем. Под ред. Ю. М. Уфлянда. Л., 1968.
- Горкин Б. З., Нитресский Н. А. Биохимия, 1964, 29, 88.

- Городисская Г. Я. В сб.: докл. юбил. сессии мед. ин-та. Горький, 1957, 101.
- Городисская Г. Я. и Карлик Л. Д. Сб.: Биохимия мозга. Горький, 1957, 41.
- Гольбер Л. М. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1959, 5, 1, 63.
- Гончарова Е. Е. О структуре гликогена мозга и его обмене при различных состояниях организма. Автореф. дисс. Киев, 1957.
- Гребинский С. О. Успехи совр. биол., 1946, 22, 75.
- Громова К. Г. и др. Биохимия. 1952, 17, 1, 13.
- Груздева К. Н. Бюлл. exper. биол. и мед., 1956, 42, 12, 40.
- Грушевский Е. Ф. В сб. работ кафедры биол. химии. Горьковск. мед. ин-та Горький, 1941, 144.
- Гузелидзе Е. Г. Рефер. научн. работ Мин. Здрав. Грузинск. ССР. Тбилиси, 1954, 51.
- Гуляев П. И. Современные проблемы электрофизиологических исследований нервной системы. М., 1964.
- Данилевский А. Я. Докл. Русск. физ.-хим. об-ва., 1878, 10, 266.
- Демин Н. Н. Биохимическая активность ацетилхолина. Дисс. М., 1952.
- Демин Н. Н. В сб.: Проблемы нейрохимии. М.—Л., 1966, 197.
- Демин Н. Н. В кн.: Биохимия и функция нервной системы. Л., 1967, 244.
- Демин Н. Н. В сб. Докл. V Всесоюзн. конф. по нейрохимии. Тбилиси, 1968, 33.
- Десенко В. Ф. и Чермных Н. М. Укр. біохім. журн., 1968а, 11, 4, 331; 1971, 3, 284.
- Десенко В. Ф. и Чермных Н. М. В кн.: Юбил. научно-практич. конф. фармацевтов Харьковщины, посвящ. 50-летию национализации аптек. Харьков, 1968б, 61.
- Десенко В. Ф., Воронина Л. Н., Мороз О. В сб.: Тез. докл. 2-го Всесоюзн. биохим. съезда, 7-я секция, нейрохимия. Ташкент, 1969, 69.
- Диасадидзе Г. А. В сб.: Докл. V Всесоюзн. конф. по нейрохимии. Тбилиси, 1968, 135.
- Добрынина В. И. Влияние недостаточности белка в питании на химический состав и некоторые процессы обмена веществ в головном мозге (экспериментальные исследования). Автореф. дисс. М., 1955.
- Доведова Е. Л. Вопросы мед. химии., 1966, 12, 5, 483.
- Доведова Е. Л. Укр. біохім. журн. 1967, 4, 352.
- Дубинский А. М. Арх. биол. наук., 1931, 31, 2—3, 191.
- Дубинский А. М. Органный газообмен. Дисс. Л., 1939.
- Дунаева В. Ф. Изменение азотистого состава и физико-химических свойств коллоидов головного мозга при возбуждении и торможении нервной деятельности, вызванных различными фармакологическими средствами. Автореф. дисс. Харьков, 1961.
- Дунаева В. Ф., Иваненко Е. Ф. и др. В сб.: Тез. докл. на IX съезде Всесоюзн. об-ва физиол. М.—Минск, 1959, 106.
- Дунаева В. Ф. и Иваненко Е. Ф. Укр. біохім. журн. 1962а, 34, 3, 379.
- Дунаева В. Ф., и Иваненко Е. Ф. Биохимия. 1962б, 27, 1, 77.
- Дунаева В. Ф., Иваненко Е. Ф. и Северина А. И. В сб.: Тр. Харьковск. гос. фармац. ин-та, в. 1. Харьков, 1957, 304.
- Еремина А. А. В сб. докл. V Всесоюзн. конф. по нейрохимии. Тбилиси, 1968.
- Жданов Г. Г. Экспер. хир. и анестезиол., 1968, 4, 79.
- Жоров И. С. Неингаляционный наркоз в хирургии. М.—Л., 1940.
- Жуков Е. К. Очерки по нервно-мышечной физиологии. Л., 1969.
- Завьялов В. В. Русский врач., 1903, 2, 3, 88.
- Захария Е. А. Патол., физиол. и exper. тер., 1968, 12, 74.
- Захаров С. Б. О содержании гликогена в крови. Дисс. Иваново, 1940.
- Захаров С. Б. Вopr. мед. химии, 1952, 4, 139.
- Зубенко П. М., Рева А. Д. и Плахтишина Е. Т. Биохимия. 1950, 15.
- Зубова А. С. В сб.: Тез. докл. на 6-й сессии гос. Ставропольск. научн. исслед. ин-та психиатрии г. Ставрополя. 1954, 38.
- Золотухин С. И. Влияние снотворных средств на обмен серосодержащих аминокислот в белках животных. Дисс. М., 1952.

- Иваненко Е. Ф. Бюлл. exper. и мед., 1949а, 12, 417; 1949б, 5, 360.
- Иваненко Е. Ф. Укр. біохім. журнал., 1950, 21, 4, 350.
- Иваненко Е. Ф. Вопр. exper. биол. и мед., 1953, 2, 179.
- Иваненко Е. Ф. Влияние наркоза на процессы обмена углеводов в головном мозгу. Дисс. Харьков, 1954.
- Иваненко Е. Ф. Физиол. журн. СССР, 1957, 12, 9, 851.
- Иваненко Е. Ф. и др. Укр. біохім. журн., 1961, 1, 80.
- Иваненко Е. Ф. В сб.: Тр. Харьковск. гос. фармац. ин-та, 2. Харьков, 1962, 184.
- Иваненко Е. Ф. и др. В кн.: Гормоны и головной мозг. Киев, 1968, 82.
- Иваненко Е. Ф., Войнар А. О. Бюлл. exper. биол. и мед., 1942а, 14, 4, 10; 1942 б, 14, 5, 11.
- Иваненко Е. Ф., Дунаева В. Ф. Биохимия. 1955, 20, 636.
- Иваненко Е. Ф., Дунаева В. Ф. Бюлл. exper. биол. и мед., 1956а, 12, 48.
- Иваненко Е. Ф., Дунаева В. Ф. В сб.: Матер. V съезда Укр. об-ва физиол. Киев, 1956б, 133.
- Иваненко Е. Ф., Дунаева В. Ф. В кн.: Проблемы механизмов фармакологических реакций. Рига, 1957, 50.
- Иваненко Е. Ф. и Дунаева В. Ф. В сб.: III Всесоюзн. конф. по биохимии нерв. системы. Ереван, 1963а, 109.
- Иваненко Е. Ф. и Дунаева В. Ф. Вестн. ЛГУ, 1963б, 9, 2, 100.
- Иваненко Е. Ф., Дунаева В. Ф. Укр. біохім. журн., 1964а, 36, 2, 186; 1964б, 36, 1, 72.
- Иваненко Е. Ф. и Яковлева М. Н. В кн.: Обмен аминокислот. Тбилиси, 1967, 239.
- Иваненко Е. Ф., Захарова Л. И. и Романова Л. С. В кн.: Нервная система, в. 7. Л., 1966, 29.
- Иваненко Е. Ф., Корниенко В. В. и Маковоз Р. К. В сб.: Тр. Харьковск. гос. фармац. ин-та, 1, Харьков, 1957, 307.
- Ильин В. С. (Ilyin V. S.). Adv. Enzyme Regulat., 1964, 2, 151.
- Ильин В. С., Нейфах С. А. В сб.: Ежегодник ИЭМ. Л., 1956, 189.
- Ильин В. С., Титова Г. В. Биохимия. 1963, 28, 987.
- Ильин В. С., Усатенко М. С. Успехи биол. химии., 1965, 7, 196.
- Казимирова З. Н. В сб.: Тр. Лен. об-ва естествоиспыт., 69. Л., 1950, 84.
- Калицин Д. С. В сб.: Научн. тр. Высш. мед. ин-та, 4, 3. София, 1956, 55.
- Калицин Д. С., Ходжиолов П. А. и Данчева К. И. Укр. біохім. журн., 1955, 27, 3, 324.
- Капланский С. Я. В кн.: Химические основы процессов жизнедеятельности. М., 1962, 263.
- Кассиль Г. Н. Успехи совр. биол., 1938, 9, 3, 434.
- Кассиль Г. Н. и Плотницкая Т. Г. Физиол. журн. СССР. 1936, 21, 5, 740.
- Кафiani К. А. Успехи биол. химии, 1963, 5, 100.
- Кафiani К. А. В сб.: Ферменты. М., 1964, 269.
- Киверин М. Д. Бюлл. exper. биол. и мед., 1955, 39, 4, 40.
- Клейн Е. Э. В сб.: Вопросы биохимии нервной системы. Киев, 1957, 145.
- Ковальский В. В. Докл. АН СССР., 1947, 58, 6, 1083.
- Коган А. Е. В сб.: Докл. V Всесоюзн. конф. по нейрохимии. Тбилиси, 1968, 40.
- Колотилова А. И. В сб.: Тр. Лен. об-ва естествоиспыт., 49. Л., 1950, 5.
- Колотилова А. И. Успехи совр. биол., 1957, 43, 1, 12.
- Колотилова А. И., Димитров О. А. В сб.: Докл. V Всесоюзн. конф. по нейрохимии. Тбилиси, 1968, 155.
- Колыгин Б. А. Exper. хир. и анестезия., 1966, 4, 70.
- Кометиани П. А. Изв. АН СССР. Отд. хим. наук., 1950, 189.
- Кометиани П. А. В сб.: Тез. докл. на конф. по обмену аминокислот. Тбилиси, 1965, 13.
- Кометиани З. П. В сб.: Докл. на V Всесоюзн. конф. по нейрохимии. Тбилиси, 1968, 42.
- Кометиани П. А. В сб.: Обмен аминокислот. Тбилиси, 1967, 99.

- Коветиани П. А., Клейн Е. Э. и Гоциридзе Е. Г. В сб.: Докл. союзн. конф. по нейрохимии. Тбилиси, 1968, 44.
- Комиссаренко В. П. Врач. дело, 1953, 1, 4.
- Комиссаренко В. П., Марчук Р. Я. Пробл. эндокринол., 1940, 5, 28.
- Комиссаренко В. П., Лусенко В. С. и Маевская И. П. Вопр. физиол., 1954, 7, 125.
- Кондрашов С. И. Динамика температуры мышцы и ее работоспособность. Автореф. дисс. Киев, 1963.
- Кондрашова М. Н. В кн.: Свойства и функции макромолекул и макромолекулярных систем. М., 1969, 135.
- Кондрашова М. Н., Страцицкий К. И. Вопр. мед. химии. 1959, 5, 323.
- Конопелько К. Г. В сб.: I конф. физиол., биохим. и фармакол. Средней Азии и Казахстана. 1956, 119.
- Константинова Н. Н. В сб.: Механизмы патол. реакций. Л., 1955, 45.
- Кочнева Н. П. В кн.: Основы и достижения современной медицины. Л., 1938, 5.
- Коштоянц Х. С. Проблемы энхимохимических процессов возбуждения и торможения и эволюции функций нервной системы. М., 1963.
- Коштоянц Х. С. и Турпаев Т. М. ДАН СССР., 1946, 54, 2, 181.
- Крамова Н. А. Материалы к изучению процесса охранительного торможения. Автореф. дисс. Харьков, 1958.
- Крепс Е. М. В сб.: Тр. физиолог. ин-та им. И. П. Павлова, 1. Л., 1945, 71.
- Крепс Е. М. Журн. Высш. нерв. деят., 1952, 2, 1, 46.
- Крепс Е. М., Гавурина Ц. К. и Комкова О. А. В сб.: Тр. физиол. ин-та им. И. П. Павлова, 1, 1945, 97.
- Крестникова Л. М. В сб.: Нервная система, 7. Л., 1966, 17.
- Крестникова Л. М., Товарек И. Вестн. ЛГУ, 1969, 15, 103.
- Кудрявцев А. И. Укр. биохим. журн., 1950, 22, 4, 435.
- Кужман М. И. В сб.: Вопр. мед. химии, 1967, 13, 5, 478.
- Кужман М. И., Сидоренков И. В., Тенякова П. Т. В сб.: Тр. Оренбургск. отд. Всесоюзн. об-ва физиол., 2. Оренбург, 1960, 84.
- Кузин А. М., Макеева З. Н. Биохимия. 1941, 6, 3, 335.
- Курелла Г. А. В кн.: Физико-химические основы происхождения биопотенциалов. М., 1964, 74.
- Курсанов А. Л. Обратимое действие ферментов в живой растительной клетке. М.—Л., 1940.
- Лапис Е. Л. В сб.: Тез. докл. студ. научн. конф. Харьковск. гос. ун-та. Харьков, 1956, 202.
- Лаптева Н. Н. Журн. невропатол. и психиатр., 1959, 59, 2, 143.
- Лев А. А. В сб.: III конф. по вопр. электрофизиол. Киев, 1960.
- Лев А. А. и Розенталь Д. Л. Биофизика, 1958, 3, 4, 413.
- Левин С. В. Бюлл. exper. биол. и мед., 1952, 33, 4, 36; 1956, 12, 50.
- Лейбсон Л. Г. Сахар крови. М.—Л., 1962.
- Лерман И. А. Бюлл. exper. биол. и мед., 1943, 15, 6, 5.
- Либерман Е. А., Чайлахян Л. М. В кн.: Физико-химические основы происхождения биопотенциалов. М., 1964, 55.
- Лисовская Н. П., Ливанова Н. Б. Биохимия, 1959, 24, 5, 799.
- Лондон Е. С. В сб., посвящ. 50-летию Лен. ин-та усовершенств. врачей. Л., 1935а, 739.
- Лондон Е. С. Ангистомия и метаболизм в органах. М., 1935б.
- Лондон Е. С. Современные проблемы теоретической медицины. Л., 1936а.
- Лондон Е. С. Арх. пат. анат. и пат. физиол., 1939б, 2, 3, 3.
- Лондон Е. С. В кн.: Избранные труды. Л., 1968, 358.
- Лондон Е. С., Иваненко Е. Ф. и Прохорова М. Я. (London E. S. Ivanenko E. F. и Prochorowa M. I.). Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chemair., 1934.
- Любимова М. Н. и др. Докл. АН СССР, 1965, 161, 964.
- Любимова М. Н. В сб.: Тез. докл. на IX симпозиуме 2-го Всесоюзн. съезда биохимиков. Ташкент, 1969, 259.
- Любимова М. Н. и Энгельгардт В. А. Биохимия, 1939, 4, 716.

- Любовская П. И. Обмен глутатиона и сахара между кровью и тканями при возбуждении и торможении нервной системы. Дисс. Черновцы, 1949.
- Любовская П. И. *Вопр. мед. химии*, 1952, 4, 209.
- Людковская Р. Г., Франк Г. М. Докл. АН СССР, 1952, 87, 3, 389.
- Маевская И. П. *Медицинский журн.*, 1952, 22, 3, 32.
- Майстрах Е. В. и Милюшкевич Б. Ф. В сб.: *Механизмы патологических реакций*. Л., 1955, 150.
- Макаров П. В. *Арх. анат., гистол. и эмбриол.*, 1938, 19, 1—2, 104.
- Макеева З. Н. и Царегородцев А. М. В сб.: *Тр. Архангельск. мед. ин-та*, 13. Архангельск, 1956, 140.
- Маленюк В. В. В сб. работ Азербайджанск. филиала АН СССР, сектор медицины, Баку, 1942, 103.
- Манойлова О. С., Бакулин Н. Д. *Физиол. журн. СССР*, 1955, 41, 2, 262.
- Манухин Б. Н. В сб.: *Тез. докл. на V симпозиуме 2-го Всесоюзн. съезда биохимиков*. Ташкент, 1969, 136.
- Мартинсон Э. Э. *Вопр. мед. химии*, 1955, 1, 4, 263; 1957, 176.
- Мартинсон Э. Э. В сб.: *III Всесоюзн. конф. по биохим. нерв. системы*. Ереван, 1964, 103.
- Медяник И. А. В сб.: *Доновина повидомл*, 2. Львов, 1955, 150.
- Мережинский М. Ф. В сб.: *Тез. докл. научн. сессии мед. ин-та*. Минск, 1955, 48.
- Милославская Л. И. *Биохимия*, 1958, 23, 3, 347.
- Милюшкевич Г. Ф. В кн.: *Механизмы патологических реакций*. Л., 1949, 87.
- Минаев П. Ф., Курохтина Т. П. *Укр. біохім. журн.*, 1949, 21, 4, 359.
- Митев И. П. *Укр. біохім. журн.*, 1958, 30, 5, 643.
- Михельсон М. Я. *Успехи совр. биол.*, 1945, 20, 1, 67.
- Михельсон М. Я. В сб.: *Тез. докл. на IX съезде Всесоюзн. об-ва физиол.*, 3. М.—Минск, 1959, 211.
- Михельсон М. Я. В кн.: *Биохимия и функция нервной системы*. Л., 1967, 215.
- Михлин А. М. *Биохимия клеточного дыхания*. М., 1960.
- Михлин А. М., Бородин И. О. *Биохимия*, 1937, 11, 5, 745.
- Михлин А. М., Боровицкая З. С. *Биохимия*, 1945, 10, 4, 326.
- Мищенко Н. С. *Врач. дело*, 1957, 3, 275.
- Налетова О. А. В сб.: *Тез. докл. ин-та физиол. АМН СССР*. М., 1954, 45.
- Насонов Д. Н. Местная реакция протоплазмы и распространяющееся возбуждение. М.—Л., 1959.
- Насонов Д. Н. и Александров В. Я. Реакция живого вещества на внешние воздействия. М., 1940.
- Насонов Д. Н., Александров В. Я. *Успехи совр. биол.*, 1943, 16, 5, 77.
- Нечаева Г. А. *Ход обновления серы белков, глутатиона и содержащих серу липидов головного мозга крыс в состоянии наркотического сна и при возбуждении центральной нервной системы*. Автореф. дисс. Л., 1955.
- Нечаева Г. А. и др. В сб.: *Вопросы биохимии нервной системы*. Киев, 1957, 31.
- Нечипоренко З. Ю. *Укр. біохім. журн.*, 1946, 18, 1, 77.
- Никитин В. Н. и др. *Журн. общей биологии*, 1952, 13, 4, 270.
- Ночева М. *Совр. мед.*, 1961, 12, 6, 75.
- Оганесян А. С. В сб.: *Вопр. биохимии мозга*. Ереван 1967, 255.
- Опарин А. И. В сб.: *Докл. на совещ. по белку*. М.—Л., 1948, 5.
- Павлов И. П., Павловские среды, III. М.—Л., 1949, 411.
- Павлов И. П. *Избранные произведения*, т. 3. М.—Л., 1951, 374; т. 4, 247, 263.
- Палладин А. В. *Физиол. журн. СССР*, 1949, 35, 5, 596.
- Палладин А. В. *Биохимия*, 1952, 17, 4, 456.
- Палладин А. В. В кн.: *Биохимия нервной системы*. Киев, 1954, 7.
- Палладин А. В. *Вопросы биохимии нервной системы*. Киев, 1965.
- Палладин А. В., Вертаймер Н. Докл. АН СССР, 1955, 102, 2, 319.
- Палладин А. В., Полякова Н. М. *Укр. біохім. журн.*, 1949, 21, 341.
- Палладин А. В. и Полякова Н. М. Докл. АН СССР, 1953, 91, 2, 347.
- Палладин А. В., Рашба Е. Л. *Укр. біохім. журн.*, 1948, 20, 151.

- Палладин А. В., Рыбниа А. ДАН СССР, 1953, 91, 3, 490.
- Палладин А. В. и Хайкина Б. И. Укр. біохім. журн., 1950, 22, 4.
- Палладин А. В., Хайкина Б. И. Успехи биол. химии, 1954, 11, 27.
- Палладин А. В. и Штутман Ц. М. Укр. біохім. журн., 1948, 20, 311.
- Палладин А. В., Хайкина Б. И. ДАН СССР, 1952, 84, 777.
- Палладин А. В., Белик А. Я. и Крачко Л. И. Биохимия, 1957, 22, 1—2.
- Панов А. Н. Укр. біохім. журн., 1968, 40, 1, 3.
- Пашутин В. В. Врач. дело, 1884, 30.
- Петрова А. Н. Биохимия, 1948, 13, 3, 244.
- Петрова А. Н. В кн.: Химия и обмен углеводов. М., 1965, 198.
- Поворинский Ю. А. Журн. невропатол. и психиатр., 1955, 55, 1 6.
- Погодаев К. И. В кн.: Патохимия мозга. М., 1963, 178 и 249.
- Погодаев К. И. Биохимия эпилептического приступа. М., 1964.
- Погодаев К. И. и Мехедова И. Я. В сб.: Вопросы биохимии нервной системы. Киев, 1957, 40.
- Погодаев К. И. и Турова И. Ф. Укр. біохім. журн., 1959, 31, 6, 849.
- Португалов В. В. Журн. невропатол. и психиатрии, 1958, 58, 6, 641.
- Правоторова Е. Л. Фармакол. и токсикол. 1958, 21, 6, 7.
- Прокопенко Н. Е. В сб.: Тр. ин-та туберкулеза АМН СССР, 9. М., 1957.
- Промыслов М. Ш. ДАН СССР, 1956, 110, 3, 417.
- Прохорова М. И. В сб.: Тр. об-ва естествоиспыт. 1. Л., 1951, 84.
- Прохорова М. И. В сб.: Биохимия нервной системы. Киев, 1954, 87.
- Прохорова М. И. Вестн. ЛГУ, 1955, 7, 79.
- Прохорова М. И. В сб.: Нервная система, 1. Л., 1960, 24; 8. Л., 1967, 31.
- Прохорова М. И. и Давыдова Т. И. Вопр. мед. химии, 1959, 5, 353.
- Прохорова М. И., Тупикова З. Н. В сб.: Вопросы биохимии нервной системы. Киев, 1957, 118.
- Прохорова М. И., Тупикова З. Н. В сб.: Углеводы и углеводный обмен в животном и растительном организме. М., 1959, 120.
- Прохорова М. И., Казимирова З. И. Вестн. ЛГУ, 3, 1956, 121.
- Прохорова М. И., Казимирова З. И., Иваненко Е. Ф. В сб.: VI Все союзн. съезда физиол., биох., фарм. Тбилиси, 1937, 591.
- Путилин Н. И. Теплообразование в подчелюстной слюнной железе и его анализ. Дисс. Харьков, 1939.
- Путилин Н. И. В сб.: Физиология процессов утомления и восстановления. Киев, 1951, 97.
- Путилин Н. И. Вопр. физиол., 1953, 6, 50; 1954, 7, 44.
- Путилин Н. И. В сб.: Физиол. нервных процессов. Киев, 1955, 337.
- Путилина Ф. Е. и др. В сб.: III Всесоюзн. конф. по биохимии нервной системы. Ереван, 1963.
- Путилина Ф. Е. и др. В кн.: Химия и обмен углеводов. М., 1965, 307.
- Раевский А. С. Биохимия наркоза. Дисс. Сталинобад, 1942.
- Райскина М. Е. Биохимия нервной регуляции сердца. М., 1962.
- Рашба Е. Я. Успехи биохимии., 1948, 20, 34.
- Рашба Е. Я. и Готовцева Е. П. Укр. біохім. журн., 1949, 21, 1, 56.
- Розенфельд Е. Л. Биохимия, 1948, 13, 4, 306.
- Розенфельд Е. Л. Успехи совр. биол., 1953, 36, 179.
- Розенфельд Е. Л. ДАН СССР, 1959, 128, 1298.
- Розенфельд Е. Л. Вестн. АМН СССР, 1962, 9, 38.
- Розенфельд Е. Л. и Попова И. А. Успехи биол. химии. 1965, 7, 210.
- Романов С. Н. ДАН СССР, 1953, 90, 117.
- Сафаров А. И. и Халилов К. Б. Укр. біохім. журн., 1958, 30, 6, 860.
- Северин С. Е. В кн.: Химические основы проц. жизнедеятельности. М., 1962а. 152; 1962б, 174; 1962в, 185.
- Северин С. Е. и Лю Шу-сэнь. Успехи биол. химии, 1963, 5, 151.
- Сейц И. Ф. В кн.: Химия и обмен углеводов. М., 1965, 185.
- Серейский М. Я. Хирургия, 1940, 8, 3.
- Серейский М. Я. Стимуляторы нервной системы. М., 1943.
- Сисакян Н. М. Ферментативная активность протоплазмических структур. М., 1951.

- Сквирская Э. Б. Укр. біохім. журн., 1938, 12, 3.
- Сквирская Э. Б., Чепинога О. Укр. біохім. журн., 1952, 24, 185.
- Скуинь Э. Я. В сб.: Химия и медицина, 9. М., 1959, 195.
- Скулачев В. П. Аккумуляция энергии в клетке. М., 1969.
- Смирнова О. А. В сб.: Биохимия мозга. Горький, 1941, 68.
- Смирнова А. В. Фармакол. и токсикол., 1957, 1, 12.
- Сорвачев К. Ф. Вопр. мед. химии, 1956, 11, 4, 299.
- Сорока В. Р. Внутриорганный обмен микроэлементов в мозгу собак по данным синусостомии. Автореф. дисс. Сталино, 1959.
- Степаненко А. С. В сб.: Тр. Омского мед. ин-та, 20. Омск, 1956, 78.
- Тарве У. С. В сб.: III Всесоюз. конф. по биохимии нервной системы. Ереван, 1963, 271.
- Тигранян Р. А. В сб.: Докл. на V Всесоюз. конф. по нейрохимии. Тбилиси, 1968, 203.
- Троицкая В. Б. Вопр. мед. химии, 1953, 6, 17.
- Трошин А. С. Проблема клеточной проницаемости. М.—Л., 1956.
- Трошина А. Я. Влияние длительного применения барбитала на углеводный обмен и биотоки мозга. Автореф. дисс. Рязань, 1956.
- Тупикова (Казимирова) З. Н. В сб.: Учен. зап. ЛГУ, 1957а, 222, 286.
- Тупикова (Казимирова) З. Н. Вестн. ЛГУ, 1957б, 3, 101.
- Тупикова З. Н. и др. В сб.: Нервная система, I, Л., 1960, 33.
- Тупикова З. Н. В сб.: Нервная система, 5, Л., 1964, 10.
- Тупикова З. Н. Нервная система, 6. Л., 1965, 11; I, Л., 1969, 93.
- Тупикова З. Н., Бродская Н. И., Прохорова М. И. В сб.: Рефераты секционных совещ. на V междунар. биохим. конгрессе, II, М., 1961, 236.
- Тупикова З. Н., Вдовиченко Д. М., Салтыкова Т. П. В сб.: Нервная система, 8. Л., 1967, 59.
- Турова Н. Ф. В сб.: Тез. докл. на V Всесоюз. конф. по нейрохимии. Тбилиси, 1968, 210.
- Турпаев Т. М. Медиаторная функция ацетилхолина и природа холинорецептора. М., 1962.
- Турпаев Т. М. Кн. Биохимия и функция нервной системы, Л., 1967, 234.
- Турпаев Т. М., Манухин Б. Н. В сб.: Докл. V Всесоюз. конф. по нейрохимии. Тбилиси, 1968, 70.
- Тяхепыльд Л. Я. Уч. зап. мед. ин-та. Тарту, 1956, 45, 73.
- Тяхепыльд Л. Я., Тарве У. С. В сб.: Докл. V Всесоюз. конф. по нейрохимии. Тбилиси, 1968, 71.
- Усатенко М. С. Фосфоэнолпируваткарбоксикипаза печени и почек, ее значение в глюконеогенезе и регуляция ее активности гидрокортизоном. Автореф. дисс. Л., 1966.
- Усатенко М. С. В сб.: Тез. докл. на 2-го Всесоюз. съезд биохимиков, симпозиум 5-4-4, Ташкент, 1969, 131.
- Ушаков Б. П. Уч. зап. ЛГУ, 1949, 99, 114.
- Ушаков Б. П. Научн. бюлл. ЛГУ, 1951, 29, 34.
- Федоров И. И. В сб.: Механизмы патологических реакций. Л., 1939, 22.
- Фердман Д. Л., Дворникова П. Д. Укр. біохім. журн., 1940, 15, 1, 69.
- Фердман Д. Л., Эпштейн С. Ф. Укр. біохім. журн., 1946, 18, 1, 53.
- Франк Г. М. и др. В кн.: Биохимия нервной системы. Киев, 1954, 261.
- Франк Г. М. Изв. АН СССР. Серпя биол., 1958, 1, 26.
- Фамиченко К. В. В сб.: Матер. научн. сессии, посвящен. сорокалетию БССР. Минск, 1959, 53.
- Хазен И. М. Бюлл. exper. биол. и мед., 1947, 23, 1, 1.
- Хансон Х. В сб.: Тр. Тартуск. гос. ун-та, 3, Тарту, 1956, 40.
- Хайкина Б. И., Гончарова Е. Е. Укр. біохім. журн., 1949, 21, 234.
- Хайкина Б. И. Обмен полисахаридов в головном мозгу. Автореф. дисс. Киев, 1954.
- Хайкина Б. И. ДАН СССР, 1957, III, 5, 1061.
- Хайкина Б. И. Биохимия, 1962, 27, 412.
- Хайкина Б. И., Гончарова Е. Е. В сб.: Биохимия нервной системы. Киев, 1954, 63.

- Хайкина Б. И. и Гончарова Е. Е. В сб.: Вопросы биохимии нервной системы. Киев, 1957, 107.
- Хайкина Б. И., Крачко Л. С. Укр. біохім. журн., 1957, 29, 10.
- Хайкина Б. И., Гончарова Е. Е. и Михайловская Л. А. Укр. біохім. журн., 1952, 24, 1, 39.
- Хачатрян Г. С. Изв. АН АССР. Ереван, 1956, 9, 11, 13.
- Хачатрян Г. С. В сб.: V Междунар. конгр. биохимиков, 1. М., 1961, 475.
- Хачатрян Г. С. В сб.: Тез. докл. на I Всесоюзн. биохим. съезде. Л., 1964, 11; 143.
- Хачатрян Г. С. Биохимия головного мозга при нормальных физиологических условиях. Гексозомонофосфатный шунт в мозгу. Ереван, 1967.
- Хачатрян Г. С. В сб.: Докл. V Всесоюзн. конф. по нейробиохимии. Тбилиси, 1968, 77.
- Хачатрян Г. С. В сб.: Тр. IV Всесоюзн. конф. по биохимии нервной сист. Тарту, 1969, 115.
- Ходжайова Г. К. Превращение глицина в серин, аспартат и глутамат головного мозга и печени в норме и после введения гидрокортизона и инсулина. Автореф. дисс. Л., 1968.
- Ходжкин А. Л. Нервные импульсы. М., 1965.
- Хренов И. И. Фармакол. и токсикол., 1939, 2, 1, 97.
- Цейтлин Л. А. Вопр. мед. химии, 1956, 2, 5, 363; 1959, 5, 2, 128.
- Цыперович А. С. Успехи химии, 1956, 25, 9, 1170.
- Чаговец Р. В. и Лахно Е. В. Фармакол. и токсикол., 1958, 21, 1, 50.
- Чаговец Р. В. и Штутман Ц. М. Укр. біохім. журн., 1962, 34, 1, 56.
- Черкасова Л. С. В кн.: Гормоны и головной мозг. Киев, 1968, 86.
- Четверикова Е. П. Вопр. мед. химии, 1956, 11, 5, 338; 1958, 4, 2, 131; 1959, 5, 6, 429.
- Шабадаш А. Л. Гистохимия гликогена нормальной нервной системы. М., 1949.
- Шапот В. С. Успехи совр. биол., 1952, 34, 2, 244.
- Шапот В. С. и др. Физиол. журн., СССР. 1953, 39, 5, 614.
- Шапот В. С. В сб.: Биохимия нервной системы. Киев, 1954, 139.
- Шапот В. С. (Shapot V. S.). Metabol. Nerv. Syst. L—N—J, Paris, 1957, 257.
- Шитый А. Т., Киришин В. А. Уч. зап. Казанск. ветерин. ин-та, 97. Казань, 1966, 107.
- Школьник М. И. В сб.: Научн. тр. Витебск. мед. ин-та, 6. Витебск, 1956, 98.
- Шноль С. Э. Колебательные процессы в биологических и химических системах. М., 1967.
- Штутман Ц. М. Укр. біохім. журн., 1949, 21, 1; 1959, 31, 3, 405.
- Щербак А. Материалы к изучению о зависимости фосфорного обмена от усиленной или ослабленной деятельности головного мозга (клинические и экспериментальные исследования). Дисс. СПб, 1890.
- Щербатская А. В. Биохимия, 1939, 4, 1, 10.
- Энгельгардт В. А. и др. В сб.: Докл. VI Всесоюзн. съезда физиологов. Тбилиси, 1937, 39.
- Энгельгардт В. А. Успехи совр. биол., 1944, 18, 17.
- Энгельгардт В. А. Изв. АН СССР. Серия биол., 1945, 182.
- Энгельгардт В. А. Юбилейн. сессия АН СССР, 1947, 2, 435.
- Энгельгардт В. А. Стеногр. Объед. сессии двух акад. М., 1950.
- Эпштейн С. Ф. В сб.: Вопросы биохимии мышц. Киев, 1954, 121.
- Яковлев В. А. Кинетика ферментативного катализа. М., 1965.
- Яковлева М. Н. В сб.: Уч. записки Петрозаводск. гос. ун-та, 14, 3. Петрозаводск, 1966, 137.
- Яковлева М. Н. Влияние гидрокортикозона на превращение глицина в глюкозу и гликоген головного мозга и печени. Автореф. дисс., 1968.
- Яковлева М. Н., Иваненко Е. Ф. В сб.: Тр. IV Всесоюзн. конф. по биохимии нервной системы. Тарту, 1969, 485.
- Abbondanza P., Negro L., Renda C. Boll. Soc. ital. biol. sperim., 1961, 37, 24, 1244.
- Abdel-Latif A. A. J. Neurochem., 1967, 14, 12, 1133.

- Abood L. G., Geiger A. *Am. J. Physiol.*, 1955, 182, 557.
 Adachi N. *Folia pharm. Jap.*, 1958, 54, 3, 585.
 Agid Reue, Mialhe Pierre. *C. R Acad. Sci.*, 1959, 248, 20, 2902.
 Aker A. T., Brody T. M. *Molec. Pharm.*, 1968, 4, 6, 600.
 Albaum H. G., Milch L. J. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1962, 96, 190.
 Aldridge W. N., Parker V. H. *Biochem. J.*, 1960, 76, 47.
 Andrejew A., Rosenberg A. *Compt. Soc. biol.*, 1958, 152, 10, 1366.
 Ankerman H. *Arzneimittel-Forsch.*, 1958, 8, 2, 81.
 Annison E. F., Lindsay D. B., White R. R. *Biochem. J.*, 1963, 88, 2, 234.
 Ansell G. B., Richter L. *Biochem. J.*, 1954, 57, 70.
 Antonini R., Metalli P., Silini G. *Minerva anesthesiol.*, 1957, 23, 379.
 Aracava J. *Nihon Univ. Med. J.*, 1955, 14, 10, 1413.
 Arimatsu Yoshiko, Ito Kooru. *Sci. Pap. Coll. Gen. Univ. Tokyo*, 1968, 18, 2, 241.
 Arnold O. H. et al. *Strahlentherapie*, 1958, 38, 59.
 Aschmore J. a oth. *J. Biol. Chem.*, 1956, 220, 2, 619.
 Asher L., Takahaschi K. *Biochem. Z.*, 1924, 154, 444.
 Axelrod B. *Metabolic Pathways*, 1960, 1, 3, 97.
 Avery B. F., Kerr S. E., Chantus M. J. *J. Biol. Chem.*, 1935, 110, 637.
 Bancroft W. a. Richter G. *Chem. anesthes.*, 1931, 35, 215.
 Barbu E. a. Joly M. *Dis. Faraday Soc.*, 1953, 13, 77.
 Barkaj A., Allweis C. J. *Neurochem.*, 1966, 13, 1, 23.
 Barkulis S. S. et al. *J. Neurochem.*, 1960, 5, 4, 339.
 Барлоу Р. Б. *Введение в химическую фармакологию*. М., 1959.
 Beloff-Chain A. a. oth. *Proc. roy. Soc. B.*, 1955, 914, 144, 22.
 Beloff-Chain A. a. oth. *Biochem. biophys. Acta*, 1959, 14, 259.
 Benitez D., Pscheidt G. R., Stone W. B. *Am. J. Physiol.*, 1954, 176, 480.
 Berl S., Nicklas W. J., Clarke D. D. *J. Neurochem.*, 1968, 15, 131.
 Berger M. J. *Neurochem.*, 1957, 2, 1, 30.
 Бернар Кл. *Жизненные явления, общие животным и растениям*. СПб., 1878.
 Bernsohn J., Gyeys J., Boches B. J. *Neurochem.*, 1958, 2, 4, 312.
 Bessman S. P. In: *Proc. IV Intern. Congr. of Biochem.*, Bruche F. Perg. press., 1959, 141.
 Bibra. *Vergleichende Untersuchungen uber das Gehirn des Menschen und des Säugetiere*. Mannheim, 1854.
 Birutti O., Ferri S. *Rev. Fac. med. veterin Univ. San. Paulo*, 1965, 7, 2, 329.
 Boutros Azmy R. *Rev. Canad. Anaesth. Soc. J.*, 1962, 9, 353.
 Braun T., Chaloupka Z., Neuwirt J. *Arch. exp. Path. Pharmak.*, 1958, 233, 226.
 Breckenridge B. M., Crawford E. J. *J. Neurochem.*, 1961, 7, 3, 234.
 Brendel B. *Wiad. lek.*, 1968, 21, 5, 345.
 Brody T. J. *Pharm. exp. Ther.*, 1954, 110, 2, 148.
 Brody T. J. *Pharm.* 1956, 8, 1.
 Brody T. M., Bain J. A. *J. Biol. Chem.*, 1952, 195, 685.
 Bronk D. W., Brink F. *Fed. Proc.*, 1951, 10, 19.
 Brunner E., Haugaard U. *J. Pharm. exp. Ther.*, 1965, 150, 99.
 Buchanan J., Hastings A. B. *Physiol. rev.*, 1946, 26, 1, 120.
 Cahill G. a. oth. *J. biol. Chem.*, 1958, 2301, 125.
 Caldvell P. C. a. oth. *J. Physiol.*, 1960, 152, 591.
 Carter C. E., Cohen L. H. *J. biol. Chem.*, 1956, 222, 17.
 Carver M. J., Marks J. D., Roesky N. *Experientia*, 1961, 17, 7, 315.
 Cassina J., Pannaeciulli E., Trazzi R. *Minerva anesthesiol.*, 1967, 33, 761.
 Century B., Horwitt M. K. *Life. Sci.*, 1969, 8, 3, 215.
 Chance B., Williams G. R. *Adv. Enzymol.*, 1956, 17, 65.
 Chargaff E., Sprinson D. J. *J. biol. Chem.*, 1943, 151, 273.
 Chari-Bitron A. a. oth. *Am. J. Physiol.*, 1960, 198, 787.
 Chosh S. K., Chosh J. J. *J. Neurochem.*, 1968, 15, 11, 1375.

- Chowdhury A. K. a. oth. Brit. J. Phyrn., 1968, 34, 70.
 Chrusciel T., Kokot F. Disv. pharm. PAN, 1957, 9, 171.
 Clarke R. R. J. Brit. J. Anesth., 1968, 40, 1, 46.
 Cohen M. M. a oth. Biochem. J., 1962, 84, 43.
 Cohen M. M., Heald P. J. J. Pharm. exp. Ther., 1960, 129, 361.
 Cori C. F. Harv. Lectures, 1953, 48, 145.
 Cori C. F. a. Cori G. T. J. biol. chem., 1929, 81, 389; 1943, 151, 57.
 Cori G. T., Larner J. J. biol. Chem., 1951, 188, 17.
 Dawkins M. J. R., Judan J. D., Rees K. R. Biochem. J., 1960, 76, 1, 200.
 Dawson R., Richter D. Am. J. Physiol., 1950, 160, 203.
 Decsi L. Arch. exp. Path. Pharmak., 1957, 230, 6, 547.
 De Ropp R. S., Snedekert H. Exp. Biol. Med., 1961, 106, 696.
 Desbals P. Compt. Soc. biol., 1965, 159, 7, 480.
 Desbarats-Schonbaum M. L., Birmingham M. K. Gerontologia, 1959, 14, 3, 284.
 Desphande V. R., Grewal R. S. Indian. J. Med. Res., 1959, 47, 174.
 Dickens F., Glock G. E. Biochem. J., 1951, 50, 81.
 Drochmans P. J. Ultrastruct. Res., 1962, 6, 2, 141.
 Drumond A. J., Luncan L., Friesen A. J. J. biol. Chem., 1965, 240, 2778.
 Dujovne C. A., Proc. Soc. exp. Biol., 1968, 128, 2, 261.
 Eccles J. C. The Physiology of Synapses. N. Y., 1964.
 Edwards C., Larrabec M. G. J. Physiol., 1955, 130, 2, 456.
 Efsten B. a. oth. Arch. Neurol. Psychiat., 1946, 56, 171.
 Eiler J. J., McEwen W. K. Arch. Biochem., 1949, 20, 163.
 Эклс Дж. В кн.: Молекулы и клетки. М., 1966, 166.
 Elliott A. C., Page J. H. a. oth. The chemical Dynamics of brain and nerve. Illinois. 1955.
 Elliott K. A., Scott D. B. M., Libet B. J. biol. Chem., 1942, 146, 251.
 Elliott H. W., Crucekel B. F., Sutherland V. C. Proc. conf. neuro-endocrinol., N. Y., 1956.
 Eruster L., Herlin L., Zellerstrom. Pediatrics, 1947, 20, 647.
 Estler C. J. Exp. Med., 1961, 4, 1, 30.
 Estler C. J., Heim F. J. Exp. Med., 1960, 3, 4, 241.
 Etling. Bull. Soc. Chim. Biol., 1954, 36, 4-5, 567.
 Evans E., Slotin L. J. biol. Chem., 1941, 1, 439.
 Fellenberguand. Biochem. Z., 1962, 336, 334.
 Feraru J., Rosetti N., Tamaskan S. Farmacia (RSR), 1967, 15, 11, 669.
 Fischer R. a. Lemam W. Nature, 1959, 183, 1337.
 Fishman R. A. Am. J. Physiol., 1964, 206, 836.
 Flock E. V. J. Neurochem., 1966, 13, 1389.
 Fonyo A., Bessman S. Bioch. Biophys. Res. Comm., 1966, 24, 61.
 Friede R. L., Fleming D. M., Knoller M. J. Neurochem., 1963, 10, 263.
 Fujimori E. Biochim.-Biophys. Acta, 1960, 40, 257.
 Gaitonde M. K. a. Richter D. Biochem. J., 1955, 594, 690.
 Gaitonde M. K., Marchi S. A., Richter D. Proc. Roy. Soc. B., 1964, 160, 978.
 Gaudiano A. a. oth. Biochem. Pharm., 1969, 18, 1, 65.
 Gavosto F., Pileri A. Biochim. Biophys. Acta, 1957, 24, 250.
 Geiger A. Metabolism of the Nervous System. London, 1957, 245.
 Geiger A., Horvath A., Kawakita J. J. Neurochemistry, 1960, 5, 4, 311.
 Gerard R. Biochemistry of the Developing Nervous System. N.-Y., 1955, 248.
 Gey K. Biochem. J., 1956, 64, 145.
 Gey K. a. oth. Biochem. Pharm., 1965, 14, 507.
 Gheorghiu P. et all. Studii si cercetari fiziol. Acad. RPR, 1962, 7, 361.
 Goldberg J. E., Hamilton W. K. Anaesthesiology, 1959, 20, 6, 836.
 Gordan G. S. a. oth. Int. Coll. Surgeons, 1956, 25, 1, 9.
 Greenberg D. M., Winnick T. Arch. Biochem., 1949, 21, 1, 166.

Greig
 Grenel
 1955
 Gurdj
 149
 Hanke
 Hanso
 198
 Hasla
 Hastin
 Hayas
 Gaypo
 Henne
 Hess E
 Hiatt
 Hill R
 Ilmwi
 Hober
 Holm
 Hotta
 Huji
 Hunter
 Hyder
 Ishik
 Ishim
 Johns
 160
 Johns
 Jori
 553
 Judan
 Judal
 Jung
 Jura
 Kalch
 Kalch
 Kapl
 Keech
 Kerr
 Kerr
 Kety
 Kini
 Kirpe
 Kitag
 Kleir
 Koba
 Koll
 Konu
 Kons
 Kopu
 Korf
 Koz
 Kras
 Krau
 Kreb
 Kreb
 Kreb
 Kreb
 Kpe
 Krist

- Greig M. E. Бюлл. exper. биол. и мед., 1947, 23, 3, 3, 233.
- Grenell R. G., Mendelson I., McElroy W. D. Arch. Neurol. Psychiat., 1955, 73, 347.
- Gurdjian E. S., Webster J. E., Stone W. E. Am. J. Physiol., 1949, 156, 149.
- Hanke J. Pol. Tyg. lek., 1968, 23, 4, 123.
- Hanson R. W., Schwartz H. S., Barker S. B. Am. J. Physiol., 1960, 198, 800.
- Haslam B. J., Krebs H. A. Biochem. J., 1963, 88, 566.
- Hastings A. B. Biol. Chem., 1949, 172, 717.
- Hayashi Y. Nihon Univ. Med. J., 1959, 18, 10, 2305.
- Гауровиц Ф. Химия и биология белков. М., 1953, 401.
- Henneman D. H., Bunker J. P. J. Pharm. Exp. Ther., 1961, 133, 2, 253.
- Hess B., Brand K. Biochem. biophys. Res. Comm., 1966, 23, 102.
- Hiatt H. H. The J. biol. Chem., 1957, 224, 2, 851.
- Hill R. J., Hobbs D. C., Reppe R. E. J. biol. Chem., 1958, 230, 169.
- Himwich H. Brain metabolism and cerebral disorders. Baltimore, 1951.
- Hobermann H. D., D'Adamo A. F. J. biol. Chem., 1960, 235, 514.
- Holmes E. G. Biochem J., 1932, 26, 381.
- Hotta S. S., Seventko J. M. Arch. Biochem., 1968, 123, 104.
- Huijing F., Larner J. Proc. Nat. Acad. Sci., 1966, 56, 647.
- Hunter A. R. Thorax, 1968, 23, 4, 392.
- Hyden H. Neurochemistry, 1955, 3, 204.
- Ishikawa E., Ninagawa T., Suda M. J. Biochem., 1965, 57, 506.
- Ishimoto M., Hirata Y. Folia endocr. Jap., 1960, 36, 1, 149.
- Johnson W. H., Andriew G. Szent-Gyorgyi. Science, 1959, 130, 160.
- Johnston G. R. J. Neurochem., 1968, 15, 9, 1013.
- Jori H., Bernardi D., Carratinis. Int. J. Neuropharm., 1964, 3, 6, 553.
- Judan J. D., Ahmed K. Biol. Rev., 1964, 39, 160.
- Judah B., Williams G. R. Adv. in Enzymol., 1956, 17, 65.
- Jungman H., Kimmelstiel P. Biochem., Z., 1929, 212, 347.
- Jura V. Rivista di patol. gia sperim., 1931, 6, 411.
- Kalckar H. Biochem. J., 1939, 33, 2, 631.
- Kalckar H. M., a. oth. Nature, 1953, 172, 1038.
- Kapf W. F. Anesth. analg. Curr. Res., 1967, 46, 385.
- Keech D. B., Utter M. F., J. biol. Chem., 1963, 238, 2603.
- Kerr S. E. J. biol. Chem., 1938, 123, 443.
- Kerr S. E., Ghantus M. J. biol. Chem., 1937, 117, 217.
- Kety S. S., Schmidt C. F. Am. J. Physiol., 1945, 143, 53.
- Kini M. M., Quastel J. H. Nature, 1959, 184, 4682, 252.
- Kirpekar S. M., Lewis. Brit. J. Pharmacol., 1960, 15, 175.
- Kitagawa H. Chem. Pharm. Bull., 1968, 16, 8, 1589.
- Klein J. R., Olsen N. S. J. Biol. Chem., 1947, 167, 747.
- Kobayachi E. Nihon Univ. Med. J., 1958, 17, 362.
- Koller H., Koll W. Arch. exp. Path. Pharmac., 1953, 220, 3, 225.
- Коннели К. В кн.: Современные проблемы биофизики. М., 1961, 2.
- Konstantinescu E. Rev. roumaine neurol., 1967, 4, 3, 229.
- Корнберг А. Горизонты биохимии. М., 1964, 191.
- Korff R. W., von, J. biol. Chem., 1965, 240, 1351.
- Kozak J., Zeleny A., Lang N. Nature, 1959, 185, 4706, 107.
- Krass M. E., Labella F. S. Biochim. biophys. Acta, 1967, 148, 384.
- Krause E. G., Experientia, 1966, 22, 7, 479.
- Krebs H. A. Chem. Pathways Metabol., 1954, 1, 109.
- Krebs H. A. Proc. roy. Soc., B., 1964, 158, 977, 545.
- Krebs H. A., Bellamy D. Biochem. J., 1960, 75, 523.
- Krebs H. A., Joshida T. Biochem. Z., 1963, 238, 241.
- Кребс Г., Корнберг. Превращение энергии в живых системах. М., 1964.
- Kristea E. Biochem. Biophys., 1966, 113, 273.

- Kröner u. a. *Klin. Chem. Klin. Biochem.*, 1969, 7, 1, 8.
- Kugler T. H., Wilkinson C. J. G. *J. Histochem. Cytochem.*, 1960, 8, 195.
- Kuhn E. *Activ. nerv. super.*, 1961, 3, 2, 202.
- Laborit G., Baron C. *Agressologie*, 1967, 8, 2, 155.
- Lajtha A. *Int. Rev. Neurobiol.*, 1964, 6, 1.
- Lajtha A. *Вопросы биохимии мозга*. Ереван, 1967, 31.
- Landau B. R., Hastings A. B., Nesbett F. B. *J. biol. Chem.*, 1955, 214, 525.
- Lanzetta A. *Bol. Soc. ital-biol. sperim.*, 1955, 34, 23.
- Lardy H. A., Ziegler J. A. *J. biol. Chem.*, 1945, 159, 343.
- Larner J. a. oth. *Ann. N.-Y. Acad. Sci.*, 1959, 82, 345.
- Larsson S. *Acta physiol. Scand.*, 1961, 53, 68.
- Le Ferre a. Petters. *J. Neurochem.*, 1966, 13, 55.
- Lehr P., Gayet J. *J. Neurochem.*, 1967, 14, 9, 927.
- LeRoy A. P., Topper Y. J. In: *The Liver*. N. Y., 1963, 605.
- Leloir L. F., Fekete M. A. *J. biol. Chem.*, 1961, 236, 3, 636.
- Ленингер А., Уодкинс Ч., Реммерт Ф., 1962. В кн.: *Регуляция клеточного обмена*. М., 1962, 154.
- Lifson N. a. oth. *J. biol. Chem.*, 1948, 176, 1263.
- Lindan O., Quastel J. H., Sved S. *Canad. J. Biochem.*, 1967, 35, 12, 1145.
- Lindjaerde P., Malen O. J., Skaung O. E. *Confinia neurol.*, 1958, 18, 2—4, 124.
- Lipmann F. *Adv. Enzymol.*, 1941, 1, 99.
- Loebel R. O. *Biochem. Z.*, 1925, 161, 1—3, 219.
- Long C. N. In: *Biochemists Handbook*. 1961, 648.
- Lorber V. a. oth. *J. biol. Chem.*, 1950, 183, 517.
- Louran M. u. Meyer F. *J. Physiol.*, 1958, 50, 5.
- Low H. *Biochim. biophys. acta*, 1959, 32, 1, 11.
- Мак-Ильвейн Г. *Биохимия и центральная нервная система*. М., 1962.
- Madsen P., Cori C. *J. biol. Chem.*, 1958, 233, 1251.
- Майстер А. *Биохимия аминокислот*. М., 1961, 319.
- Maragoudakis M. E. *Biochemistry*, 1966, 5, 8, 2646.
- Marquez-Julio A., French I. W. *Canad. J. Biochem.*, 1967, 45, 1323.
- Maruyama Hirotohi. *Biochem. Z.*, 1932, 253, 172.
- Maurri M. *Sperimentale*, 1956, 106, 2, 148.
- McGeachin R. L., Potter B. A. *J. biol. Chem.*, 1960, 235, 5, 1354.
- McCinty D. A., Gesell R. *Am. J. Physiol.*, 1925, 75, 70.
- McElray W. D. *Quart. Rev. Biol.*, 1947, 22, 25.
- McMenamy R. H. a. oth. *Am. J. Physiol.*, 1962, 202, 3, 407.
- McWilliam J. *Nature, London*, 1958, 181, 1143.
- Merrick A. W. *J. Physiol.*, 1961, 158, 3, 473.
- Meyer H. *Biochem. Z.*, 1935, 276, 1/3, 174.
- Meyer F., Zalta I. *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 1958, 247, 357.
- Meyerhof O. *The Rates of glycolysis of glucose and fructose in extract of brain*. L., 1947, 485.
- Moldove K. a. oth. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1954, 50, 383.
- Moraczewski A. S., Du Bois Kenneth P. *Arch. int. pharmacodyn.*, 1959, 120, 201.
- Muntz A. *J. biol. Chem.*, 1953, 201, 221.
- Muntz A. J., Murphy J. K. *J. biol. chem.*, 1957, 224, 2, 971.
- Myerson O., Halloran B. *Am. J. Psychiat.*, 1930, 10, 389.
- Nachmansohn D., Machado A. L. *J. Neurophysiol.*, 1943, 6, 397.
- Нахманзон Д. В кн.: *Биохимия и функция нервной системы*. Л., 1967, 168.
- Nadkarni C. B., Friedman B., Weinhausse S. *J. Biol. Chem.*, 1960, 235, 420.
- Noech G., Matteo R., Fink B. *Anesthesiology*, 1966, 27, 6, 770.
- Norman D. a. oth. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1955, 90, 89.
- Oeriu S. *Rev. chim. (RPK)*, 1958, 3, 2, 213.
- Olthoff D., Kunze D. *Anaesthesist*, 1968, 17, 2, 33.

- O'Neal R. M., Koeppe R. E., Williams E. I. *Biochem. J.*, 1966, 101, 591.
- Olsen N. S., Klein J. R. *J. Biol. Chem.*, 1947, 167, 739.
- Oura E., Raiha N. C. R., Suomalainen H. *Ahn. Med. exp. Fenn.*, 1967, 45, 1, 57.
- Owen O. C. a. oth. *J. clin. Invest.*, 1967, 46, 1, 1589.
- Page J. *Chemistry of the brain*. Baltimore, 1937.
- Park C. S. a. oth. *Anesthesiology*, 1957, 18, 250.
- Pavlovic V. *Arch. biol. nauka*, 1956, 8, 1—2, 1.
- Plaut G. W., Lardy H. A. *J. biol. Chem.*, 1950, 186, 705.
- Праути Л., Харди Д. *Биофизические методы исследования*. М., 1956, 63.
- Price J., Waelsch H., Putnam J. J. *JAMA*, 1943, 122, 1153.
- Przyleckis., Majmin R. *Biochem. Z.*, 1931, 240, 98.
- Przylecki S. *Ergebn. Enzymoforsch.* 1935, 4, 111.
- Przylecki S. *J. Proc. Roy. Soc. B.*, 1939, 127, 26.
- Путнам Ф. В. кн.: *Белки*. М., 1956, 602.
- Quastel S. *Physiol. Rev.*, 1939, 19, 140.
- Rapoport S. M. In: *Medizinische Biochemie*. Berlin, 1964.
- Ratner S., Morell H., Caravallo E. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1960, 91, 280.
- Richter D., Dawson R. M. C. *J. biol. Chem.*, 1948, 176, 1199.
- Rittenberg D., Ponticorovo L. *J. biol. Chem.*, 1962, 237, 8.
- Roberts S. J. *Neurochem.*, 1963, 10, 931.
- Rolleston F. S., Newchelm E. A. *Biochem. J.*, 1967, 104, 519.
- Ruben S., Kamen M. D. *J. Am. Chem. Soc.*, 1940, 62, 345.
- Sable-Amplis R., Agid R. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 1967, 161, 939.
- Salvati C., Frigeri E., Salvatore F. *Boll. Soc. ital. biol. sperim.*, 1960, 36, 2049.
- Samorajski T., Oray J., Rolston C. *Am. J. Path.*, 1965, 47, 803.
- Schmidt D. a. oth. *Anesthesist*, 1967, 16, 2, 33.
- Schmidt C. F., Kety S. S., Pennes H. H. *Am. J. Physiol.*, 1945, 143, 33.
- Schöndorff B. *Arch. physiol.*, 1903, 99, 191.
- Schrage E. a. oth. *J. biol. Chem.*, 1963, 238, 3188.
- Сент-Дьордьи А. *Введение в субмолекулярную биологию*. М., 1964, 102.
- Shreeve W. W. *J. biol. Chem.*, 1959, 234, 2, 246.
- Simon G., Cohen M., Berry J. *Biochem. J.*, 1968, 107, 1, 109.
- Slater E. C. *Chem. weekbl.*, 1962, 58, 645.
- Sobotka P. *Endocrinologie*, 1958, 36, 5-6, 319.
- Solomon A. a. oth. *J. biol. Chem.*, 1941, 140, 1, 171.
- Soskin S., Levine R. *Carbohydrate metabolism correlations of physiological biochemical and clinical aspects*. Univ. of Chicago Press, 1946.
- Soula L. C. *J. de Physiol. et Patholog.*, 1913, 15, 267.
- Sporn a. oth. *Neurochem.*, 1959, 5, 62.
- Sprinson D. B. *J. biol. Chem.*, 1949, 178, 1, 529.
- Starbuck W. C., Heim H. C. *J. Am. Pharmac. Ass. Scient.*, 1959, 48, 251.
- Стейси М., Баркар С. *Углеводы живых тканей*. М., 1965, 23.
- Stetten D. Jr. a. Stetten M. R. *Physiol. Rev.*, 1960, 3, 40, 505.
- Stetten M. R. a. Stetten D. Jr. *J. biol. Chem.*, 1954, 207, 331.
- Stetten M., Boxer G. E., Klein B. *Amer. Soc. of Biol. Chem.*, 1945, 4, 106.
- Stone W. E. *Biochem. J.*, 1938, 32, 1908.
- Штрауб Ф. Б. Кн.: *Биохимия*. Будапешт, 1963.
- Streeve W. W. a. oth. *J. biol. Chem.*, 1949, 177, 679.
- Svorad D. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1959, 121, 1—2, 71.
- Szafran J. et all. *Patol. Pol.*, 1956, 7, 3, 231.
- Takagaki G. *J. Biochem.*, 1955, 42, 2, 131.
- Takeuchi T., Glenner G. J. *Histochem. Cytoch.*, 1961, 9, 3, 304.
- Takinaka F., Takeushi I. *Acta med. nagasaki*, 1960, 5, 76.
- Tallan H. H., Moor S., Stein W. H. *J. biol. Chem.*, 1954, 211, 927.
- Tanase J. a. all. *Studii si cercetari fiziol. Acad. RSR*, 1968, 13, 329.

- Tarver H. In: The Liver. New — York — London, 1963, 449.
- Theye R. A., Michenfelder J. D. Anesthesiology, 1968, 29, 6, 1119.
- Thorn W., Scheitza H. Pflüg. Arch. ges. Physiol., 1961, 273, 18.
- Thudichum. Die chemische konstitution des Gehirns des Menschen und Tiere. Tübingen, 1901.
- Tobias G. a. Salomon S. J. cell Comp. Physiol., 1950, 35, 1.
- Topper Y. J. a. oth. J. biol. Chem., 1954, 209, 63.
- Topper Y. J., Hastings A. B. J. biol. Chem., 1949, 179, 1255.
- Torda C. Am. J. Physiol., 1953, 173, 176.
- Torjeschu V., Severin T. Farmacia R. S. R., 1967, 15, 12, 741.
- Torre M., Scarzella R., Zanalda A. Encephale, 1956, 45, 959.
- Tower D. B. In: Neurochemistry of Epilepsy. N. Y., 1960.
- Tower D. B., Wheratt J. Acta neurol. Scand., 1962, 38, 21.
- Trower J., Roberts J. Cell. Comp. Physiol., 1959, 54, 11.
- Tsukada J. a. oth. J. Neurochem., 1958, 2, 293.
- Ueda J., Mietani W. Biochem. Pharm., 1967, 16, 7, 1370.
- Ungar G. et al. J. Gen. Physiol., 1957, 40, 4, 635.
- Ungar G., Romano D. Proc. Soc. exp. Biol., 1958, 97, 324.
- (Ungar G.) Унгар Д. Цитология, 1959, 1, 6, 627.
- Utter M. F., Keach D. B. J. biol. Chem., 1963, 238, 8, 2603.
- Utter M. F. et al. Adv. Enzymol., 1964, 2, 49.
- Utter M. F., Kurahashi K. J. biol. Chem., 1954, 207, 2, 821.
- Vassalle M. Am. J. Physiol., 1961, 200, 3, 530.
- Violani M. a. oth. Minerva anesthesiol., 1967, 33, 9, 680.
- Vitolo A. Acta vitaminol., 1963, 17, 6, 261.
- (Vrba R.) Врба Р. Успехи совр. биол., 1956, 41, 3, 321.
- (Vrba R.) Врба Р. и др. Вopr. биох. нерв. сист., 1957, 154.
- Vrba R. Nature, 1962, 195, 663.
- Vrba R., Gaitonde M., Richter D., J. Neurochem., 1962, 9, 465.
- Waelsch H. In: Metabolism of the nervous system. London, 1957, 431.
- Walker J. B. Proc. Soc. exp. Biol., 1958, 98, 7.
- Weber G. Adv. Enzyme Regulation. N.-Y., 1963, 1.
- Wechsler R. L. a. oth. Anaesthesiol., 1951, 12, 308.
- Weill C. E., Caldwell M. L. Am. Chem. Soc., 1945, 67, 212.
- Weill-Malherbe H. Physiol. Rev., 1950, 30, 549.
- Weill-Malherbe H. Neurochemistry, 1962, 321.
- Weill-Malherbe H., Green R. H. Biochem. J., 1955, 61, 210.
- Weiner N. H., Huls H. N. J. Neurochem., 1961, 7, 3, 180.
- Williams W. R., van Bruggen J. T. Biochim. biophys. Acta, 1956, 21, 172.
- Willstätter K., Rohdewald M. Z. Physiol. Chem., 1934, 225, 103.
- Winterstein H. Pflüg. Arch. Ges. Physiol., 1934, 235, 372.
- Wolles W. R., Phillips J. J. Proc. Soc. exp. Biol., 1966, 121, 399.
- Wolpert A. a. oth. J. Pharm. exp. Ther., 1956, 117, 358.
- Wood H., Lifson N., Lorber V. J. biol. Chem., 1945, 159, 2, 475.
- Wood H., Werkmann C., Hemingway A., Nicr A. J. biol. Chem., 1942, 1, 31.
- Wortis S. Arch. Neurol. Psychiat., 1935, 33, 1022.
- Yamamoto I. a. oth. Jap. J. Pharm., 1960, 10, 38.
- Yamazaki M. Biochem. Biophys. Res. Comm., 1964, 16, 416.
- Zaki Z. Vitamin-Hormon und Fermentforsch., 1967, 14, 4, 356.
- Zimny M. L., Tyrone V. Am. J. Physiol., 1957, 189, 297.
- Zoller E., Schreier K., Jang P. R. Arzneimittel-Forsch., 1958, 8, 238.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
часть первая	
К ВОПРОСУ О РОЛИ УГЛЕВОДОВ И БЕЛКОВ В НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ	
Глава 1. Роль углеводов в нервной деятельности	5
Глава 2. Роль белков в нервной деятельности	12
часть вторая	
ОБМЕН УГЛЕВОДОВ МОЗГА ПРИ НАРКОЗЕ	
Глава 1. Влияние наркоза на содержание компонентов углеводного обмена в артериальной крови	19
Влияние наркоза на уровень сахара в крови	19
Влияние наркоза на содержание в крови лактата и пирувата	24
Влияние наркоза на уровень гликогена в крови	25
Глава 2. Роль печени в углеводном обмене мозга при наркозе	29
Участие органов и тканей в создании определенного уровня компонентов углеводного обмена в крови при наркозе	29
Функциональная связь между печенью и мозгом	30
Влияние наркоза на углеводный обмен печени по данным артерио-венозной разницы	32
Влияние наркоза на обмен углеводов печени по данным анализа печеночной ткани	36
Влияние наркоза на активность ферментов, участвующих в углеводном обмене печени	42
Глава 3. Углеводный обмен мозга при наркозе по данным артерио-венозной разницы	45
Глава 4. Обмен углеводов ткани головного мозга при наркозе	50
Сахар мозга при наркозе	53
Лактат и пируват мозга при возбуждении и торможении	59
Содержание и интенсивность обмена общего гликогена и его фракций в мозгу при различных состояниях нервной системы	59
Состояние гликогена в животных тканях	66
Содержание гликогена в мозгу интактных животных	68
Гликоген мозга при возбуждении	71
Содержание и обмен гликогена мозга при торможении	77
Глава 5. Фосфоэнолпируват (ФЭП) и активность карбоангидразы (КА) мозга при наркозе	77
ФЭП тканей как промежуточный продукт глюконеогенеза	77
Участие лактата, пирувата и дикарбоновых кислот в глюконеогенезе	78
Участие аминокислот в глюконеогенезе	84
ФЭП мозга при наркозе	88
Карбоангидраза мозга при наркозе	92
Глава 6. Влияние наркоза на активность ферментов, участвующих в расщеплении и синтезе полисахаридов головного мозга	96
Краткая характеристика ферментов, участвующих в начальных этапах распада и синтеза углеводов	96
Влияние наркоза на активность ферментов, участвующих в распаде и синтезе гликогена мозга	103
Глава 7. Реакции энергообеспечения и температура мозга при наркозе	110
Дыхание мозга при наркозе	111
Влияние наркоза на активность некоторых ферментов ткани мозга	118
	239

Влияние наркоза на окислительное фосфорилирование, а также на содержание и обмен АТФ нервной ткани	123
Температура мозга при наркозе	134

Часть третья

АЗОТИСТЫЙ ОБМЕН И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БЕЛКОВ МОЗГА ПРИ ВОЗБУЖДЕНИИ И ТОРМОЖЕНИИ

<i>Глава 1. Азотистый обмен мозга при различных состояниях нервной системы</i>	146
Азотистый состав крови при наркозе	146
Азотистый состав ткани мозга при возбуждении и торможении	149
Интенсивность обновления белков мозга при наркозе	157
Свободные аминокислоты мозга при наркозе	161
Обмен аммиака в мозгу при наркозе	168
<i>Глава 2. Краткая характеристика некоторых обратимо-денатурационных свойств белка</i>	175
<i>Глава 3. Физико-химические свойства коллоидов головного мозга при возбуждении и торможении</i>	180
Сорбционные свойства коллоидов головного мозга при торможении	180
Сульфгидрильные группы белков мозга при наркозе	183
Набухание коллоидов головного мозга при наркозе	186
Изоэлектрическая точка (ИЭТ) и растворимость в изоэлектрической зоне (ИЭЗ) белков мозга при наркозе	188
Вязкость коллоидов головного мозга при наркозе	191
Физико-химические сдвиги коллоидов мозга при возбуждении	195
Заключение	199
Условные сокращения	223
Литература	224

ЕВДОКИЯ ФОМИНИЧНА ИВАНЕНКО

**БИОХИМИЯ
МОЗГА
ПРИ НАРКОЗЕ**

*Редактор Б. Ф. Коровкин
Художественный редактор А. И. Приймак
Переплет художника О. П. Андреева
Технический редактор Т. И. Бугрова
Корректоры Т. Е. Макарова и Т. В. Сафронова*

Сдано в набор 7/1 1972 г. Подписано к печати 26/IV 1972 г. Формат бумаги 60×90^{1/16}. Бум. л. 7,5. Печ. л. 15,0. Учетно-изд. л. 16,57. ЛН-71. Тираж 4000 экз. М-18090. Бумага типографская № 2. Заказ 77. Цена 1 р. 87 к.

Издательство «Медицина», Ленинградское отделение. Ленинград, Д-104, ул. Некрасова, д. 10

Ленинградская типография № 4 Главполиграфпрома Комитета по печати при Совете Министров СССР Социалистическая, 14.

1р. 87к.

ПРОДАЖА ПЕРВОГО